

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Albert VISY

né le 31 Janvier 1938 à Saint-Chamant (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 14 Avril 1966

Influence de l'Ajmaline sur la
Fréquence Cardiaque et la
Conduction
Auriculo-ventriculaire
(Etude expérimentale chez le chien)

Président : M. DUCHENE-MARULLAZ *Professeur*

Membres du Jury : M. MOLINA *Professeur*

M. MERCIER *Professeur Agrégé*

M. PIGNIDE *Maître de Conférence Agrégé*

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Albert VISY

né le 31 Janvier 1938 à Saint-Chamant (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 14 Avril 1966

Influence de l'Ajmaline sur la
Fréquence Cardiaque et la
Conduction
Auriculo-ventriculaire
(Etude expérimentale chez le chien)

Président : M. DUCHENE-MARULLAZ *Professeur*

Membres du Jury : M. MOLINA *Professeur*

M. MERCIER *Professeur Agrégé*

M. PIGNIDE *Maître de Conférence Agrégé*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548618_0033

Doyen : G. MEYNIEL

Directeur Honoraire : M. MERLE

Assesseur : M. COULET

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET,
MM. BUREAU, FOURNIER, GAUTHIER,
et POMMÉ

I. Professeurs titulaires :

- MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BASTIDE. — Chimie Biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON. — Clinique Obstétricale.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE. — Biochimie médicale.
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
GRAS. — Thérapeutique.
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
LATAIX. — Pathologie Chirurgicale.
MEYNIEL. — Biophysique médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-phtisiologique.
PETIT. — Médecine Légale et Médecine Sociale.
POROT. — Clinique Neurologique et Psychiatrique.
POURRAT. — Matière Médicale.
ROUHER. — Clinique Ophtalmologique.
TERRASSE. — Clinique Médicale B.
THIEBLOT. — Physiologie.
TRONCHE. — Pharmacie Chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG. — Clinique Médicale Infantile.

II. Professeurs à titre personnel :

- MM. THOMAS. — Oto-rhino-laryngologie.
VIALLET. — Electro-Radiologie.

III. Professeurs sans chaire :

- MM. BERGER. — Chimie Analytique.
DUCHÊNE-MARULLAZ. — Physiologie.
GERMAIN. — Clinique Chirurgicale B.

IV. Maîtres de Conférences agrégés :

- MM. ALFIERI. — Physique Médicale.
BOSSY. — Anatomie.
Mlle CHATONIER. — Chimie Minérale et Minéralogie.
MM. CLUZEL. — Bactériologie.
DELAJE. — Anatomie pathologique.
Mmes GAILLARD. — Physique Pharmaceutique.
MOINADE. — Médecine Générale et Thérapeutique.
MM. PIGNIDE. — Médecine Générale.
VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie Pathologique.

V. Agrégés :

- MM. CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine du Travail.
FOURRIER. — Orthopédie.
HOUDARD. — Chirurgie générale.
JALLUT. — Médecine Générale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
MERCIER. — Chirurgie Générale.
Mlle RAMPON. — Médecine Générale.
MM. RENARD. — Pneumo-phtisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

Attaché Principal : M. BERTHON.

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD.

A MES PARENTS

*En témoignage de reconnaissance et de profonde
affection.*

A MA FEMME

Qui m'a soutenu tout au long de ce travail.

A MON FRÈRE ET A SA FAMILLE

*Son exemple m'a aidé et conduit vers cette noble
carrière.*

A MES BEAUX-PARENTS

Très affectueusement.

A MA TANTE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. DUCHÊNE-MARULLAZ

Professeur de Physiologie
Directeur de l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat

Après le Professeur apprécié durant nos études, nous avons côtoyé le physiologiste dans ce travail de recherche. A l'Institut de Cardiologie de Royat où il a bien voulu nous accueillir, nous avons admiré ses qualités expérimentales.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de ce travail dont il fut l'inspirateur et le guide.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur MOLINA

Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de notre reconnaissance pour son enseignement clinique clair et précis pendant notre externat.

Nous l'assurons très respectueusement de notre attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé MERCIER

Agrégé de Chirurgie générale
Chirurgien assistant des Hôpitaux

Envers qui nous sommes heureux de témoigner notre reconnaissance pour l'exemple, l'aide et l'enseignement qu'il nous a donné.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé PIGNIDE

Maître de Conférences Agrégé.
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude pour l'enseignement qu'il apporte avec un infatigable dévouement aux externes de son service.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur BARRIER

Monsieur le Professeur BAUDON

Monsieur le Professeur GRAS

Monsieur le Professeur WILLEMIN-CLOG

Monsieur le Professeur Agrégé MENUT

Mademoiselle le Professeur Agrégé RAMPON

Monsieur le Docteur TEINTURIER

Monsieur le Docteur RAYNAUD

*En témoignage de notre reconnaissance pour
l'enseignement qu'ils nous ont donné.*

A MES CAMARADES INTERNES, EXTERNES, ÉTUDIANTS

En témoignage de la sympathie qui nous lie.

Avant - propos

L'ajmaline, alcaloïde de cette apocynacée célèbre par ses qualités thérapeutiques qu'est le Rauwolfia Serpentina, a déjà fait l'objet de nombreuses publications tant expérimentales que cliniques. Notre travail a consisté, après un exposé de nos connaissances pharmacodynamiques, à relater les recherches réalisées chez le chien sur les actions chronotropes et dromotropes de cette drogue.

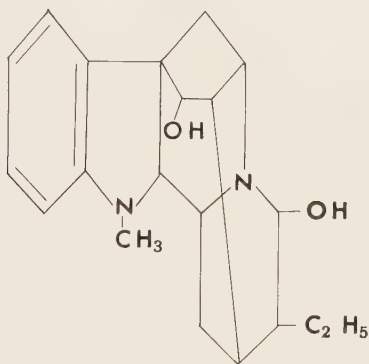
Cette expérimentation qu'a dirigé notre Maître le Professeur P. Duchêne-Marullaz a été menée à bien à l'Institut de Recherches Cardilogiques de Royat en collaboration avec le Professeur Agrégé G. Schaff, de Strasbourg, Madame Lavarrenne, Chef de Travaux à la Faculté de médecine de Lyon, notre ami J. Billaud et nous-même. Elle a été complétée au C.E.R.M. à Riom avec le concours de Monsieur P. Delort, Docteur Vétérinaire. C'est encore là que nous avons trouvé auprès de Madame Stevenard une aide précieuse dans la mise à jour de la bibliographie.

Nous assurons de notre vive gratitude tous ceux qui ont ainsi largement participé à l'élaboration de cette thèse.

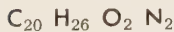
Généralités

Bien que des préparations de *Rauwolfia Serpentina* aient été utilisées depuis des siècles dans les Indes, il faut attendre 1952 pour que la Réserpine soit découverte et que son usage thérapeutique prenne l'essor que l'on connaît. Il est piquant de remarquer que l'Ajmaline, à laquelle est consacrée cette étude, a été parmi les premiers alcaloïdes isolés des racines de cette apocynacée ; et cela, dès 1931 par S. et R.H. Siddiqui. Les autres alcaloïdes alors reconnus étaient : l'ajmalinine, l'ajmalicine, la serpentine et la serpentinine. Et pourtant l'introduction thérapeutique humaine de l'ajmaline a dû attendre les essais de Kleinsorge en 1959. Cela s'explique peut-être par le fait que suivant les auteurs, les conditions expérimentales, les propriétés pharmacodynamiques reconnues à cette substance ont été assez différentes. Il est vraisemblable qu'intervenaient là les méthodes de préparations mettant à la disposition de l'expérimentateur une substance plus ou moins pure.

Certes, la constitution chimique de l'ajmaline n'est pas simple. Sa formule développée est la suivante :



Formule brute



On en doit la connaissance à Woodward en 1956. Le même auteur, prix Nobel de chimie, avait établi la formule de la strychnine et l'avait synthétisée en premier. Il y a en effet une similitude entre le système nucléaire de l'ajmaline et celui de la strychnine. C'est une notion qui avait déjà été suspectée antérieurement par d'autres auteurs sans que la démonstration ait pu en être portée. S. et R.H. Siddiqui, en 1935, l'avaient évoquée. Plus tard, en 1949, Mukherji, Robinson,

Schlitter constatant que par distillation de l'ajmaline avec de la poudre de zinc on obtenait du carbazol et du N-méthylharman, avaient proposé cette comparaison. Raymond-Hamet et ses collaborateurs (1949), utilisant l'étude comparée des spectres d'absorption dans l'ultra-violet de l'ajmaline et de la strychnine, avaient été frappés de la parenté des résultats. Or, il est intéressant de rappeler qu'en leur temps Wenckebach et Winterberg (1927) avaient proposé d'utiliser la strychnine en association avec la quinidine pour le traitement des extra-systoles.

L'ajmaline se présente comme une poudre blanche cristalline, dont le point de fusion est de 198°-200°. Elle se dissout dans le chloroforme, plus difficilement dans le benzol et l'alcool. Sa solution aqueuse n'apparaît que sous forme d'acétate.

TOXICITE

La toxicité du chlorhydrate d'ajmaline a été étudiée par un certain nombre d'auteurs. Pour Going et Kempe, en 1956, la DL 50, par voie intra-musculaire, chez le cobaye est de 58 mg/kg. Schmitt et Schmitt, en 1960, ont utilisé la souris et selon eux la DL 50 du chlorhydrate d'ajmaline est de 26 mg/kg par voie intra-veineuse, de 105 mg/kg par voie intrapéritonéale, de 440 mg/kg par voie orale. Gendenshtein et Khadzhai ont aussi recherché la DL 50 par voie intrapéritonéale et trouvé qu'elle était chez les rats de 98 mg/kg, la DL 0 étant de 71 mg/kg, la DL 100 de 125 mg/kg.

Chez la souris, P. Duchêne-Marullaz et ses collaborateurs proposent, toujours pour le chlorhydrate, comme DL 50, pratiquée par voie veineuse selon la méthode de Behrens et Karber, la dose de 35 mg/kg. La DL 0 étant de 25 mg/kg, la DL 100 de 50 mg/kg.

L'ensemble de ces résultats est assez homogène pour qui connaît les variations qui peuvent exister dans ce domaine du fait, surtout, de la souche différente des animaux d'expérience.

Propriétés pharmacodynamiques de l'ajmaline

Les principales propriétés de l'ajmaline portent sur le cœur, et c'est bien dans ce domaine que cet alcaloïde est utilisé en thérapeutique humaine.

I. — ACTIONS CARDIAQUES.

L'ajmaline est capable d'agir sur toutes les propriétés du myocarde.

A : Influence sur la fonction chronotrope.

L'ajmaline modifie la fréquence cardiaque.

Pour certains, cet alcaloïde aurait un effet chronotrope négatif. Le premier à avoir fait cette constatation est sans doute Nierstrasz. Plus tard, d'autres auteurs, injectant de l'ajmaline à la dose de 0,5 mg/kg chez le rat et le lapin, constatèrent un ralentissement de la fréquence cardiaque pouvant aller même jusqu'à l'arrêt du cœur. Nous n'analyserons que les travaux plus récents, rappelant qu'en 1956 Goïng et Kempe, chez le cobaye, sous contrôle électrocardiographique, remarquèrent une diminution sensible de la fréquence sinu-sale obtenue par 1 mg/kg de produit.

Innes, Krayner et Waud, en 1958, utilisent la préparation classique cœur-poumon chez le chien et comparent l'influence des différents alcaloïdes du *Rauwolfia Serpentina* sur la fréquence cardiaque. Ils remarquent que l'ajmaline aux doses supérieures à 6 mg/kg provoque une diminution modérée du rythme cardiaque. Des doses plus importantes, 9 mg/kg par exemple, entraînent une fibrillation auriculaire. Il faut noter les conditions particulières que réalise la préparation cœur-poumon. On peut, en effet, considérer que le cœur est alors soustrait à l'influence des centres nerveux qui ne sont pas irrigués. Il s'agit donc pratiquement de cœurs isolés.

En 1960 Schmitt et Schmitt constatent que le chlorhydrate d'ajmaline, chez le chien chloralosé ou le lapin uréthanisé, entraîne des modifications différentes selon les doses. Pour 1 à 5 mg/kg, on obtient une légère augmentation du rythme cardiaque. Mais des doses plus importantes provoquent de la bradycardie.

Chez le cobaye uréthanisé, la perfusion lente d'ajmaline aux doses de 1 à 4 mg/kg par minute ralentit progressivement le rythme cardiaque.

Gendenshtein et Khadzhai, en 1961, étudient les effets

EFFET CHRONOTROPE DE L'AJMALINE

Auteurs	Animaux	Doses	Effets
Nierstrasz, divers auteurs	Lapin, chat.	0,5 mg/kg	Diminution de la fréquence. Arrêt du cœur.
Going et Kempe (1956)	Cobaye.	1 mg/kg	Diminution sensible de la fréquence sinusale.
Innes, Krayner, Waud (1958)	Cœur-poumon (chien).	+ de 6 mg/kg 9 mg/kg	Diminution modérée de la fréquence cardiaque. Fibrillation auriculaire.
Schmitt et Schmitt (1960)	Chien chloralosé. Lapin uréthanisé. Cobaye uréthanisé.	1 à 5 mg/kg Doses supérieures 1 à 4 mg/kg (perfusion)	Augmentation légère du rythme cardiaque. Bradycardie. Diminution progressive du rythme cardiaque.
Gendenshtein et Khadzai (1961)	Souris uréthanisées.	5 mg/kg 15 mg/kg	Diminution légère du rythme cardiaque. Diminution de 56 % en moyenne.
Chatterjee et De (1962)	Cœurs isolés (grenouille, cobaye). Oreillette isolée (cobaye).		Diminution de la fréquence cardiaque.
Hockrein et Zaqqua (1965)	Cœur-poumon (cobaye).	Doses thérapeu- tiques de 0,5 × 10 ⁻³ g/l	Diminution de la fréquence en moyenne de 205 à 186 battements.

de l'ajmaline sur la fréquence cardiaque de souris endormies par l'uréthane. A la dose de 5 mg/kg il existe un faible ralentissement du rythme. Pour 15 mg/kg la fréquence diminue de 56 % en moyenne. La bradycardie sinusale est maximale après une heure et décroît progressivement mais reste encore nette 4 heures après.

En 1962 Chatterjee et De relatent que l'ajmaline est susceptible d'abaisser la fréquence cardiaque de cœur isolé de grenouille ou de cobaye, comme encore, celle d'oreillettes isolées de cobaye.

Tout récemment Hockrein et Zaquua, en 1965, sur la préparation cœur-poumon de cobaye notent que l'ajmaline à la dose thérapeutique : $0,5 \times 10^{-6}$ gr par litre abaisse la fréquence cardiaque, en moyenne, de 205 à 186 battements.

On le voit donc, nos connaissances au sujet de l'action de l'ajmaline sur la fréquence cardiaque de l'animal normal ne sont encore que fragmentaires, puisque, si l'on en excepte quelques observations, la plupart des travaux expérimentaux n'ont été réalisés que sur des préparations, voire des organes isolés.

B : Influence de l'ajmaline sur la fonction inotrope.

Dès 1942, Chopra et ses collaborateurs avaient remarqué une action inotrope négative : l'ajmaline diminuait la force des contractions cardiaques.

En 1960, lors de leur important travail déjà cité, Schmitt et Schmitt ont montré que l'ajmaline était un dépresseur cardiaque dont les effets sur le débit du cœur étaient déjà nets à 2 mg/kg. Pour 4 mg/kg, l'effet est encore plus marqué. Ces renseignements étaient acquis chez le chien chloralosé.

Reuter, en 1961, utilise la classique méthode de Langendorff pour voir les effets de l'ajmaline chez le lapin, et confirme l'effet inotrope négatif. Il compare cet effet à celui de la quinidine. Les doses employées variant entre 2×10^{-6} à 2×10^{-5} gr/ml.

Manca, Buffoni, Giotti, la même année, ont étudié les effets de l'ajmaline sur les oreillettes isolées de lapin et de cobaye. Aux concentrations comprises entre 1×10^{-7} et 8×10^{-6} , ils observent un effet inotrope négatif précédé lors de la première heure, aux concentrations les plus basses, par un effet inotrope positif.

Chatterjee et De, dans leur travail déjà cité, notent que l'amplitude des battements du cœur isolé de grenouille et de cobaye est déprimée par l'ajmaline. Par contre, ils affirment que des oreillettes isolées de cobaye et de lapin voient

EFFET INOTROPE DE L'AJMALINE

Auteurs	Animaux	Doses	Effets
Schmitt et Schmitt (1960)	Chien chloralosé.	2 mg/kg 4 mg/kg	Effet dépresseur. Effet dépresseur plus net.
Reuter (1961)	Langendorff (lapin).	2×10^{-6} à 2×10^{-5} g/ml	Effet négatif.
Manca, Buffoni, Giotti (1961) ..	Oreillette isolée (lapin et cobaye).	1×10^{-7} à 8×10^{-6}	Effet négatif, précédé lors de la première heure, aux concentrations les plus basses, d'un effet positif.
Chatterjee et De (1962)	Cœur isolé (grenouille, cobaye). Oreillette isolée (lapin et cobaye).		Effet dépresseur. Effet contraire : positif.
Zipf (1960)	Chez l'animal.		
Kleinsorge et Straubing (1960) ..	Chez l'homme.		Effet inotrope : positif.
Hockrein et Zaquua (1965)	Cœur-poumon (cobaye).	Doses : thérapeutique toxique	Effet inotrope : positif. Effet inotrope : négatif.

la force de leur contraction augmenter de façon marquée.

Des résultats comparables sont rapportés par Kuschinsky et Reuter en 1961, Petter et Zipf en 1962, Dorner, Pierau et Middelberg en 1964.

Cependant certains auteurs ont fait état d'une action inotrope positive de l'ajmaline. Ce sont notamment, chez l'homme, Kleinsorge et Straubing en 1960, Volkner en 1962, chez l'animal Zipf en 1960.

Actuellement, la question n'est pas réglée de façon définitive malgré la contribution apportée à ce sujet par Schmitt et Schmitt en 1963. Ces auteurs, chez le chien chloralosé, s'aperçoivent que l'ajmaline réduit le débit cardiaque sans modifier la résistance périphérique. Mais ils n'ont pas d'opinion sur la cause de la chute du débit. Ils pensent en effet que si une action inotrope négative intervenait, elle s'accompagnerait d'une hausse de la pression auriculaire droite ; ce qui n'est pas le cas. Mais il serait possible « qu'in vivo action inotrope négative et diminution du retour veineux (par vaso-dilatation des veines, soustraction du sang dans les réservoirs) jouent un rôle et équilibrent ainsi les influences opposées sur la pression veineuse centrale ».

Dans des travaux tout récents, Hockrein et Zaqua en 1965 étudient l'effet de l'ajmaline sur la préparation cœur-poumon du cobaye. De fortes doses de l'alcaloïde créent une bradycardie intense et une élévation brusque de la pression auriculaire droite. Mais tout au contraire des doses thérapeutiques vont élever d'une façon significative le volume systolique qui passe de 0,145 ml à 0,160 ml. Ces mêmes doses thérapeutiques provoquent une augmentation du travail du cœur passant de 14,03 à 15,4 gcm. Il existe par conséquent, dans ces conditions, un incontestable effet inotrope positif de l'ajmaline.

Il s'agit donc d'un débat qui reste ouvert.

C : Influence de l'ajmaline sur la fonction dromotrope.

L'action dromotrope négative de l'ajmaline, c'est-à-dire le ralentissement qu'elle exerce sur les temps de conduction, est par contre unanimement reconnue. Les premiers pharmacodynamistes à avoir signalé cet effet furent Arora et Madan, en 1956, qui avaient constaté chez le chat un allongement de l'espace P-Q sous ajmaline ; et cela de façon plus marquée qu'avec la quinidine.

Going et Kempe font des constatations identiques dans la même espèce animale. 7 mg/kg retardent la conduction auriculo-ventriculaire ; 17 mg/kg créent des blocs de branche.

Innes, Krayner et Waud, en 1958, sur la préparation cœur-poumon, signalent un fait semblable.

Schmitt et Schmitt, en 1960, font aussi cette remarque. La perfusion d'ajmaline, aux doses de 1 à 4 mg/kg, allonge progressivement l'intervalle P-R ; puis au fur et à mesure que la perfusion se poursuit, apparaît un bloc auriculo-ventriculaire.

Des observations comparables sont faites par Reuter en 1961. La même année Gendenshtein et Khadzhai de Kharkov s'emploient à préciser les modifications électrocardiographiques observées chez les cobayes et les souris sous l'influence de l'ajmaline. A partir de 3,5 mg/kg, ils remarquent un ralentissement progressif de la conduction auriculo-ventriculaire. A partir de 7 à 10 mg/kg, le P-R est allongé ainsi que le complexe rapide témoignant, alors, du ralentissement de la conduction ventriculaire. Avec 20 mg/kg la diminution de la conduction s'aggrave encore et dans certains cas on note un bloc auriculo-ventriculaire.

Volkner et Gaida, en 1962, opérant sur le lapin voient une relation entre la vitesse d'injection de l'ajmaline et l'élargissement du complexe QRS. On conçoit l'importance de ce fait en clinique humaine. Ces auteurs ont, tout d'abord, fait varier la vitesse d'injection en considérant l'élargissement maximum du complexe QRS sur l'électrocardiogramme. Il s'est révélé une nette corrélation entre la vitesse de l'injection et la modification de l'électrocardiogramme. L'induction du bloc de branche sera d'autant plus précoce que la vitesse de l'injection est plus grande. Il existe une relation analogue pour le degré de blocage. L'élargissement du vectogramme ventriculaire s'accroît avec l'augmentation de la vitesse d'injection. Si chez le même animal-test on conserve constante la même dose d'ajmaline injectée tout en faisant varier la vitesse de l'administration, un bloc de branche survient toujours lors de l'injection présentant le maximum de rapidité. En modifiant cette vitesse et la dose, on constate que l'apparition de l'élargissement de l'onde QRS ainsi que son étendue dépendent non pas de la dose absolue mais bien de la vitesse de l'injection. Si on donne rapidement une faible dose il se produit un blocage beaucoup plus précoce et beaucoup plus intense que lors de l'administration plus lente d'une dose plus élevée. Ces auteurs ont donc démontré que la vitesse à laquelle est pratiquée l'injection joue un rôle d'importance capitale en ce qui concerne l'ajmaline. Si celle-ci est trop lente la dose d'ajmaline est sans effet, par contre si elle est trop rapide la dose d'ajmaline est mortelle.

Agnoletto, Conti, Foa, Nichelatti en 1963, trouvent aussi, chez le rat, une relation entre la quantité injectée et les modifications du complexe QRS. L'élargissement de QRS devient

EFFET DROMOTROPE

Auteurs	Animaux	Doses	Effets
Arora et Madan (1956)	Chat.		Allongement de P-Q.
Going et Kempe (1956)	Chat.	7 mg/kg 17 mg/kg	Allongement de la conduction A-V. Bloc de branche.
Innes, Krayner, Waud (1958)	Cœur-poumon (chien).		Rapportent des faits identiques.
Schmitt et Schmitt (1960)	Chien. Cobaye.	1 à 4 mg/kg (perfusion)	Allongement progressif de P-R puis bloc A-V.
Gendenshtein et Khadzhai (1961) Souris.	Cobaye.	3,5 mg/kg 7 à 10 mg/kg 20 mg/kg	Ralentissement progressif de la conduction A-V. Allongement de P-R et du complexe rapide. Diminution de la conduction A-V. Bloc A-V.
Volkner et Gaida (1962)	Lapin.	Vitesse de l'injection Vitesse très grande Vitesse faible	Conditionne l'élargissement de Q-R-S. Bloc. Aucun effet.
Agnoletto, Conti, Foa, Niche-latti (1963)	Rat.	Dose injectée Si on augmente la dose	Conditionne les modifications de Q-R-S. L'élargissement de Q-R-S augmente et parallèlement P-Q s'allonge.
Boyadjian (1963)	Chien.	Doses thérapeutiques et défibrilantes	Léger allongement de la conduction A-V, parfois intraventriculaire. S-T et T non modifiés.
Scheler (1962)		Ajmaline : 0,5 mg/kg/mn + Lanatoside C : 0,5 mg/kg/mn	Potentialisation : apparition plus précoce de l'allongement de P-Q et de l'élargissement de Q-R-S.

de plus en plus manifeste au fur et à mesure de l'augmentation progressive de la dose. Parallèlement, se remarquent des modifications plus modestes portant sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire avec allongement de l'intervalle P-Q, jusqu'à des valeurs maxima atteignant 0,06 seconde. Cette action dromotrope négative offre un caractère transitoire disparaissant en l'espace de 3 à 5 mn ; après quoi, l'électrocardiogramme redevient parfaitement identique à ce qu'il était auparavant. Il est à noter que ces auteurs ont opéré chez le rat qui est parmi les animaux de laboratoire l'un des plus résistants à l'action cardiotonique. Il ne peut être en effet observé de réponse aiguë que pour des doses de 30 à 50 fois supérieures à celles produisant un effet chez les autres animaux et chez l'homme. Ainsi dans le cas présent la sensibilité du rat à l'égard de l'ajmaline apparaît devant ces expérimentations, inférieure à celle déjà vue chez le lapin.

Mais Boyadjian en 1963, utilise des doses thérapeutiques, celles qui ont permis de mettre en évidence l'action défibrillante chez le chien ; et dans ces conditions, l'ajmaline ne produirait sur l'électrocardiogramme qu'un léger allongement de la conduction auriculo-ventriculaire, parfois intra-ventriculaire, sans modification des segments S-T et de l'onde T.

Terminons cette question en évoquant un problème qui semble capital en clinique humaine ; c'est-à-dire les effets de l'association de l'ajmaline avec un traitement aux digitaliques. On conçoit que devant l'affirmation d'une influence inotrope négative de l'ajmaline, on ait voulu la donner en même temps que ces derniers. Mais n'était-ce pas là unir, voire même potentialiser des drogues dont les effets chronotropes et dromotropes négatifs sont bien connus ?

Expérimentalement, Scheler en 1962, s'est attaché à étudier l'influence de l'association de ces deux médicaments. Après des perfusions d'ajmaline suivant des perfusions de Lanatoside C, chez le cobaye, il affirme une exceptionnelle potentialisation de l'action de l'ajmaline par les digitaliques. De tels faits n'avaient jamais été signalés pour la quinidine.

D : Influence de l'ajmaline sur la *fonction bathmotrope*.

Il est hors de doute que l'effet le plus remarquable de l'ajmaline porte sur l'excitabilité : il existe une action bathmotrope négative. Une telle notion a déjà été apportée en 1935 par Hartog dont les travaux étaient confirmés en 1936 par Van Dongen.

L'ajmaline augmente la période réfractaire de l'oreillette. En 1956, Arora et Madan le confirment. D'après les expérimentations faites sur des oreillettes isolées de lapin, ils constatent que, tout au moins in vitro, l'action de l'ajmaline est

bien plus puissante que celle de la quinidine.

La même année Benthe retrouve ce fait et parle d'un effet quinidinomorphe. L'ajmaline prolongerait de façon beaucoup plus intense la période réfractaire qu'elle n'agit sur la vitesse de conduction. Et si l'on fait le quotient :

$\frac{\text{augmentation de la période réfractaire}}{\text{diminution de la vitesse de conduction}}$, qui serait caractéristique d'une action anti-fibrillante idéale, l'ajmaline apparaît comme une drogue des plus intéressantes.

Innes, Krayner et Waud, en 1958, établissent que des doses d'ajmaline de 3 à 9 mg/kg, provoquent un allongement de la période réfractaire auriculo-ventriculaire.

Schmitt et Schmitt en 1960, au moyen de la méthode de Dawes, c'est-à-dire des oreillettes isolées de lapin dont la fréquence est entraînée artificiellement, montrent que l'ajmaline à la concentration de 1×10^{-5} diminue de 30 % la fréquence à laquelle l'oreillette suit les stimulations. A la même concentration la quinidine ne diminue cette fréquence que de 14 %. Mais selon ces auteurs la diminution de l'excitabilité s'accompagne toujours, pour l'ajmaline, d'une augmentation nette du temps de conduction. L'effet bathmotrope négatif n'apparaîtrait qu'avec les effets dromotropes négatifs. Cette influence serait plus importante pour l'oreillette que pour le ventricule.

Les travaux d'Arora et Madan, en 1956, ont mis l'accent sur l'efficacité de l'ajmaline *dans les arythmies et la fibrillation auriculaire expérimentale*. Pour réduire une fibrillation auriculaire provoquée par l'acétylcholine, 1 mg/kg d'ajmaline sera plus efficace que 2,5 mg/kg de quinidine. Des résultats très comparables sont obtenus dans le traitement du flutter ou de la fibrillation créés par l'aconitine.

Gendenshtein, en 1961, provoque chez le chien anesthésié par la morphine et le pentobarbital, un flutter auriculaire en réalisant localement un écrasement de l'oreillette, puis une stimulation électrique de 20 cycles par seconde. Sur les 5 chiens pour lesquels l'expérimentation s'est poursuivie, le rythme des contractions auriculaires allait de 360 à 428 contractions/mn, tandis que le nombre des contractions ventriculaires était situé entre 246 et 272. Après une attente de 20 à 30 mn pour juger de la stabilité des phénomènes, l'ajmaline est injectée par voie intra-fémorale sous contrôle électrocardiographique à la dose de 1 mg/kg/mn. Sous l'influence de la drogue, on constate rapidement un ralentissement du rythme des contractions auriculaires. L'influence sur le ventricule est moins nette. La poursuite de l'injection est susceptible de rétablir brusquement un rythme sinusal normal. La dose moyenne nécessaire pour un tel effet est de 3,2 mg/kg, avec des chiffres extrêmes allant de 1,5 à 5 mg/kg. Selon cet

auteur les quantités de quinidine ou de procaïnamide nécessaires pour obtenir les mêmes actions sont beaucoup plus élevées, puisque respectivement de 23 et 36 mg/kg.

Boyardjian, en 1963, réalise différemment des troubles de l'automatisme de l'oreille. Il obtient une fibrillation stable par badigeonnage d'une solution d'acétylcholine à 5 %, vagotomie double et excitation du bout central du nerf vague droit. Après 30 mn de fibrillation témoin, la substance à étudier est injectée. Dans ce cas l'ajmaline se révèle 2,5 fois plus active que l'hydroquinidine.

Petter et Zipf, en 1962, examinent le seuil de fibrillation électrique qui est normalement de l'ordre de 10 à 12 milli-ampère. Après injection de 4 mg/kg le seuil de fibrillation s'élève au-dessus de 50 milli-ampères. Cet effet persiste en moyenne 8 à 10 mn et finit par diminuer lentement pour revenir au niveau initial vers la cinquantième minute. Avec 3 mg/kg d'ajmaline le seuil de fibrillation s'élève au-dessus de 40 milli-ampères ; il est supérieur à 30 pour 2 mg/kg. Une comparaison avec la quinidine et la procaïnamide montre la supériorité de l'ajmaline, si l'on se base sur une égale intensité des effets antifibrillants. Mais la comparaison de la durée d'activité permet de s'apercevoir que l'effet le plus prolongé est celui de la quinidine ; la procaïnamide a une efficacité plus brève et la durée d'action de l'ajmaline est intermédiaire. Ces auteurs confirment le rapport indiqué par Benthe :

augmentation de la période réfractaire,
diminution de la vitesse de conduction, qui serait de 1,6.

Sans vouloir pénétrer dans le domaine clinique, il est néanmoins intéressant d'apporter l'opinion de Dick et Cawley qui, en 1963, firent une étude de l'ajmaline au cours de la fibrillation auriculaire chronique. Ils constatèrent qu'à faible dose l'ajmaline supprime les systoles ventriculaires prématurées mais n'avait pas d'action sur l'arythmie auriculaire. Si on augmente les doses, l'onde P réapparaît mais un bloc auriculo-ventriculaire peut se développer.

Les publications cliniques insistent sur le peu d'intérêt de l'ajmaline dans les fibrillations auriculaires. P. Colvez, M. Tribouilloy, J. Facquet ont 5 échecs sur 5 malades. P. Puech, H. Latour et ses collaborateurs ne notent aucune restauration du rythme sinusal dans les tentatives de réduction de la fibrillation auriculaire paroxystique ou récente. Il semble bien qu'en thérapeutique le domaine d'élection de l'ajmaline soit le ventricule.

En effet, expérimentalement l'ajmaline s'oppose à l'*extrasystolie ventriculaire*. Nombreux sont les travaux réalisés sur ce sujet. Les divers moyens employés pour provoquer l'extra-

systolie ventriculaire soulignent dans tous les cas l'efficacité de la drogue.

En 1956 Arora et Madan remarquent que l'ajmaline a une action équivalente à celle de la quinidine dans la réduction des arythmies ventriculaires produites par l'association éther de pétrole-adrénaline.

Going et Kempe, la même année, étudient sur 8 chats et 9 cobayes les arythmies induites par l'aconitine. L'ajmaline aux doses de 1 mg/kg a diminué la fréquence des tachycardies ventriculaires ainsi que les extra-systoles ventriculaires. Dans certains cas, cependant, ils n'ont obtenu qu'une diminution de l'arythmie ventriculaire.

Au cours des essais de contrôle ces deux auteurs vérifièrent que les arythmies induites par l'aconitine duraient de 30 à 40 minutes. Sur 4 animaux un traitement préalable à l'ajmaline amena un effet préventif total. Dans deux autres cas l'extrasystolie ventriculaire fut retardée de 13 et 15 minutes. Les doses antagonistes d'ajmaline se situèrent entre 1 mg et 3 mg/kg. Furent particulièrement actives 2 ou 4 injections séparées, dosées chacune à 1 mg/kg et injectées à courts intervalles. A 5 mg/kg apparaissait un bloc auriculo-ventriculaire. Ces auteurs supposent alors qu'il existe une addition des effets toxiques de l'ajmaline et de l'aconitine.

Going et Kempe ont observé que l'ajmaline ne prévenait pas les extra-systoles ventriculaires créées par la K-Strophanthidine.

Madan et Sharma, en 1959, provoquent une arythmie ventriculaire par ligature des coronaires. Leur expérimentation porte sur 16 chiens. Dans 5 cas sur 8, l'ajmaline supprime complètement le rythme ectopique ventriculaire et restaure le rythme sinusal normal. Dans 3 cas les effets étaient incomplets mais l'activité ectopique diminuait. Parallèlement ces auteurs voient que là aussi l'ajmaline a une toxicité plus faible que celle de la quinidine.

Pour Schmitt et Schmitt, en 1960, l'ajmaline s'oppose aux arythmies ventriculaires qu'elles soient induites par le chlorure de baryum, le nitrate d'aconitine, la K-Strophanthidine, ou l'excitation électrique. Ils citent un cas d'arythmie spontanée chez un chien chloralosé avec, à l'électrocardiogramme, des complexes ventriculaires d'origine diverse et qui a bien réagi à une injection de 3 mg/kg d'ajmaline.

Ils soulignent d'autre part que si l'ajmaline assure une protection efficace vis-à-vis de l'action de ces différents agents, l'action curative semble plus modeste. L'ajmaline, pour ces auteurs, ne rétablit qu'assez rarement le rythme sinusal nor-

mal. Le plus souvent elle diminue le rythme des hétérotopies ou provoque l'apparition de bloc de branche.

Gendenshtein, en 1961, crée une arythmie ventriculaire en ligaturant plus spécialement la branche descendante de l'artère coronaire gauche. Une tachycardie stable est ainsi provoquée. Certains chiens présentèrent des extra-systoles ventriculaires polymorphes, nombreuses ; pour d'autres chiens toutes les contractions étaient d'origine ectopique avec une configuration variable du complexe ventriculaire. L'onde P était habituellement absente.

Au cours de ces expérimentations Gendenshtein a établi que l'ajmaline arrête le développement d'extra-systoles ventriculaires, chez le chien, après infarctus myocardique aigu induit par cette ligature. En utilisant une dose totale de 5 à 12 mg/kg administrée en plusieurs fois, l'ajmaline réduit rapidement la fréquence des extra-systoles ventriculaires ou bien élimine totalement celles-ci.

On citera encore les travaux de ce même auteur réalisés en collaboration de Khadzhai en 1961. Leur étude sur l'arythmie provoquée par l'aconitine révèle que l'ajmaline a, à la fois, une action prophylactique nette et une action thérapeutique. A la dose de 15 mg/kg l'ajmaline est injectée en intrapéritonéal à 10 souris, 20 à 30 mn avant l'injection intraveineuse de l'aconitine. Chez toutes les souris la drogue a prévenu totalement l'apparition de l'arythmie. Si l'on introduit l'ajmaline, par sonde, dans l'estomac des souris, l'efficacité de la drogue diminue nettement. L'effet prophylactique n'est observé que dans 70 % des cas ; et la dose efficace est 3 fois supérieure à celle de l'injection parentérale. Quant à l'effet thérapeutique, il est manifeste, dans ce même type d'expérience, si l'ajmaline est injectée à la dose de 5 mg/kg, en intra-veineux, et dans les 4 premières minutes qui suivent l'apparition de l'arythmie. En intra-péritonéal, à 15 mg/kg, l'ajmaline n'a pas d'effet contre l'arythmie provoquée par l'aconitine. Chez le cobaye l'effet préventif de l'ajmaline vis-à-vis de l'extra-systolie ventriculaire induite par la K-Strophantine est moins net, mais le tableau d'intoxication est affaibli, sa durée est moindre et le retour à la normale de l'activité cardiaque est plus rapide. Le nombre de survie est plus élevé.

Récemment Petter et Schlag (1965) considérant l'activité antifibrillante exercée par l'ajmaline sur le cœur, ont supposé que cette dernière était à même d'influencer favorablement l'arythmie induite par l'adrénaline lors de narcose avec narcotiques halogénés.

Le bigéminisme et la tachycardie ventriculaire multifocale induite par l'adrénaline chez le chien au cours de narcose

au penthrane ont fait place sous l'effet de l'ajmaline à un rythme sinusal. Le bigéminisme, dans les différentes expériences, s'est transformé directement en un rythme sinusal. Quant à la tachycardie ventriculaire multifocale, elle s'est d'abord transformée en une tachycardie ventriculaire puis supraventriculaire à la suite d'une nouvelle injection intraveineuse d'ajmaline, et enfin en rythme sinusal. La tachycardie ventriculaire multifocale et la tachycardie supraventriculaire provoquées par l'adrénaline au cours de narcose à l'halothane ont été aussi transformées chez le chien en une fréquence sinusale normale. Ainsi donc à l'exception de la fibrillation ventriculaire, l'ajmaline a converti la totalité des rythmes hétérotropes induits par l'adrénaline en un rythme sinusal normal. Il a été, de plus, démontré par ces auteurs que l'ajmaline avait également un effet préventif. Cette survenue d'arythmies à induction par adrénaline lors d'anesthésies aux narcotiques halogénés dépendrait de divers facteurs. Les foyers stimulo-formateurs normotropes primaires, au niveau du nœud sinusal, auraient leur excitabilité intensifiée, tout comme celle des centres hétérotropes secondaires. L'ajmaline par son effet inhibiteur sur ces foyers et sur le nœud sinusal empêcherait ou préviendrait aussi ces effets de l'adrénaline au cours des anesthésies par narcotiques halogénés.

Nous citerons également les tout derniers travaux d'Hockrein et Zaqqua, en 1965, qui ont montré que l'ajmaline s'opposait, aux doses dites « thérapeutiques » chez le cobaye en préparation cœur-poumon ou sur le cœur in situ, à la tachycardie ventriculaire. Ces auteurs ont insisté sur la distinction nécessaire entre doses toxique et thérapeutique.

Mais d'autres auteurs sont moins élogieux pour l'ajmaline. En 1963 Pierau et Dorner reconnaissent dans le trouble des extra-systolies ventriculaires, une efficacité plus grande à l'association quinidine-procaïnamide. L'extra-systolie ventriculaire est induite chez 64 chiens par ligature en un seul temps d'un vaisseau coronaire du cœur, selon la méthode de Lewis. Au lendemain de la ligature on enregistre les électrocardiogrammes des animaux. Seule l'application combinée de quinidine et de novocaïnamide a restauré presque constamment le rythme sinusal, et cela pendant un temps prolongé. Par contre la perfusion d'ajmaline allait souvent jusqu'à provoquer une nouvelle augmentation du nombre des extra-systoles.

Dans le même ordre d'idée, il faut noter que l'ajmaline protégerait l'animal d'expérience contre la *fibrillation ventriculaire*.

Ce sont surtout les travaux des Français Schmitt et Schmitt, en 1960, et ceux de Gendenshtein et Khadzhai de

Kharkov qui ont insisté sur les faits qui vont être rapportés. Dans les deux cas la fibrillation ventriculaire a été surtout induite par le chlorure de calcium.

Les auteurs français ont choisi comme animal d'expérience le rat endormi à l'uréthane. Ils ont injecté 200 mg/kg de chlorure de calcium. A la dose de 2 mg/kg l'ajmaline s'oppose à cette fibrillation, les animaux ne présentent plus alors que quelques extra-systoles ventriculaires. Des doses de 4 à 8 mg/kg ne sont pas plus actives. Cette expérimentation a été complétée par la création de fibrillation ventriculaire d'origine électrique chez le lapin et le rat. L'injection intracardiaque de 2 mg/kg d'ajmaline permet la reprise en 4 à 5 minutes d'un rythme régulier. Par contre l'ajmaline serait sans action chez le chien vis-à-vis d'une fibrillation provoquée par l'adrénaline au cours d'une inhalation de chloroforme. Mais il ne faut pas oublier que l'ajmaline par elle-même est susceptible d'entraîner, à forte dose, la fibrillation ventriculaire.

Les auteurs russes, quant à eux, utilisent des souris tout d'abord endormies par l'uréthane, mais ils remarquent que cet anesthésique diminue la facilité d'obtention de la fibrillation ventriculaire. C'est pourquoi, ils remplacent l'uréthane par un barbiturique. Dans ces conditions, l'injection dans la veine fémorale d'une solution de 10 % de chlorure de calcium, à raison de 0,2 ml pour 100 gr, provoque une fibrillation ventriculaire dans 84 % des cas. L'ajmaline est injectée à la dose de 2 mg/kg, 5 mg/kg, 15 mg/kg suivant les séries. Dans tous les cas il y a une protection totale contre la fibrillation. Cependant 2 souris sur 11 et 3 sur 6 meurent pour des doses respectivement de 2 mg, 5 mg et 15 mg/kg. Les résultats sont encore plus probants lorsqu'on injecte à des souris par voie sous-cutanée et pendant 5 jours la dose de 5 mg/kg d'ajmaline. Dans ces conditions, on évite la fibrillation dans tous les cas, et cela, même si l'on répète 3 fois le chlorure de calcium à des intervalles de 4 à 10 minutes.

II. — EFFETS TENSIONNELS.

On conçoit qu'étant donné l'origine de l'ajmaline, son éventuelle action sur la tension artérielle a été étudiée depuis relativement assez longtemps.

Chopra et ses collaborateurs en 1941 avaient indiqué que l'ajmaline aux doses de 1 à 2 mg/kg déterminait une hypertension qui de façon un peu paradoxale était inhibée par l'atropine et inversée par un traitement préalable comportant un sympatholytique. A des doses plus élevées c'est une hypotension que l'on observe, mais il faut remarquer que l'alcaloïde utilisé n'était pas pur.

Raymond-Hamet, en 1957, constate qu'en réalité si l'on

EFFET BATHMOTROPE

Auteurs	Animaux	Doses	Effets
Arora et Madan (1956)	Oreillettes isolées (lapin).		Effet négatif, plus puissant que celui de la quinidine.
Innes, Krayner, Waud (1958)	Cœur-poumon (chien).	3 à 9 mg/kg	Allongement de la période réfractaire.
Schmitt et Schmitt (1960)	Oreillettes isolées (lapin) (méthode de Dawes).	Concentration : 1×10^{-3}	Effet négatif, diminution de 30 % de la fréquence (14 % seulement pour la quinidine).
Arythmies et fibrillation auriculaires expérimentales			
Arora et Madan (1956)	Oreillettes isolées.	1 mg/kg	Réduction de l'arythmie induite par l'acétylcholine.
Gendenshtein (1961)	Chien anesthésié.	1,5 mg/kg à 5 mg/kg	Réduction du flutter induit par lésion de pression + stimulation électrique.
Boyadjian (1963)	Oreillettes en fibrillation au moyen d'acétylcholine à 5 %.		Ajmaline 2,5 fois plus active qu'hydro-quinidine.
Petter et Zipf (1962)	Oreillettes isolées.	4 mg/kg 3 mg/kg 2 mg/kg	Elève le seuil de fibrillation au-dessus de : 50 ma. 40 ma. 30 ma.
Dick et Cawley (1963)	En clinique : fibrillation auriculaire chronique.	Doses faibles	Suppression des systoles ventriculaires prématurées sans action sur l'arythmie auriculaire.
Puech et Latour et coll. (1964)	En clinique : fibrillation auriculaire chronique.		Echec de l'ajmaline aux diverses tentatives de réduction.

Extra-systolie ventriculaire expérimentale

Going et Kempe (1956)	8 chats, 9 cobayes (induction par l'aconitine).	1 mg/kg 1 à 3 mg/kg 5 mg/kg	Diminution de la tachycardie ventriculaire, diminution des extra-systoles ventriculaires. Effet préventif incontestable. Bloc A-V.
Madan et Sharma (1959)	Chien (ligature des coronaires).	3,5 à 8 mg/kg	Suppression du rythme ectopique qui se transforme en rythme sinusal.
Schmitt et Schmitt (1960)	Chien chloralosé.	3 mg/kg	Réduction.
Gendenshtein (1961)	Chien (ligature coronaire gauche : branche descendante).	5 à 12 mg/kg (en plusieurs fois)	Diminution ou disparition totale des extra-systoles ventriculaires.
Gendenshtein et Khadzhaï (1961)	Souris (induction par l'aconitine).	15 mg/kg en intra-péritonéal Per os 5 mg/kg en I.V.	Effet préventif total. Pas d'effet thérapeutique. L'effet préventif diminue de 70 %. Effet thérapeutique.
Petter et Schlag (1965)	Chien + Adrénaline + Narcotique halogéné.	0,50 à 1 mg/kg 1,5 mg/kg	Rythme sinusal. Effet préventif.
Hockrein et Zaqqqa (1965)	Cœur-poumon. Cœur in situ (cobaye).	Doses thérapeutiques	Réduction de la tachycardie ventriculaire.
Pierau et Dörner (1963)	Chien (ligature d'un vaisseau coronaire).		L'ajmaline provoque une augmentation des extra-systoles. L'association quinidine + novocaïnamide est plus active.

Fibrillation ventriculaire expérimentale

Schmitt et Schmitt (1960)	Rats endormis à l'uréthane + CL_2CA .	2 mg/kg 4 à 8 mg/kg	Absence de fibrillation. Ces doses ne sont pas plus actives.
Gendenshtein et Khadzhai (1961)	Souris endormies par un barbiturique + CL_2CA à 10 %.	2 mg/kg 5 mg/kg 15 mg/kg 5 mg/kg en intra-péritonéal pendant 5 jours	Protection totale contre la fibrillation ventriculaire. Correspond à la dose la plus active à titre préventif.

emploie l'alcaloïde purifié, c'est à toutes les doses qu'on obtient une hypotension. Pour 1 mg, 2 mg, ou 4 mg/kg l'hypotension est légère et fugace. Elle est pour cette dernière dose de 27 mm d'Hg. Des quantités plus importantes d'ajmaline créeront des hypotensions plus marquées mais s'accompagneront toujours de modifications cardiaques. Et selon cet auteur l'ajmaline ne produirait d'hypotension durable qu'aux doses où apparaissent des risques d'intoxication cardiaque.

Schmitt et Schmitt retrouvent cette action hypotensive de l'ajmaline pour des doses de 1 à 5 mg/kg. Mais le phénomène est surtout net sur la pression systolique ; les valeurs diastoliques n'étant guère modifiées. Il ne s'agit pas d'une bradycardie réflexe, puisque ni l'atropine ni la bi-vagotomie n'exercent d'influence. Il a déjà été fait mention du travail de ces 2 pharmacodynamistes, paru dans *Thérapie* en 1963, et au cours duquel l'analyse des différents facteurs leur fait conclure que la baisse de tension consécutive à l'injection de 2 mg/kg d'ajmaline, résulte de la diminution du débit cardiaque, sans modifier les résistances périphériques.

Pour Boyadjian, en 1963, l'effet hypotenseur de l'ajmaline n'existerait que pour des doses fortes.

Il semble donc bien que l'action de l'ajmaline sur la pression artérielle puisse s'expliquer par l'influence de cette drogue sur le cœur. Certains auteurs ont parlé d'un effet sympatholytique. Mais cette substance n'a qu'un léger effet adrénolytique comme l'ont montré Bein et Gross en 1953, Raymond-Hamet en 1957. En 1961, Manca, Buffoni, Giotti adoptent ces conclusions, à la suite d'expérimentations poursuivies sur l'iléon isolé de lapin dont on excite les nerfs mésentériques. Chatterjee et De, en 1962, ont remarqué, en utilisant la préparation classique de la membrane nictitante, que l'ajmaline n'affaiblissait que très légèrement les effets de l'excitation du sympathique cervical, qu'elle soit réalisée sur le neurone post ou pré-ganglionnaire. Par ailleurs, ces deux auteurs constatent que l'ajmaline, à la dose de 4 mg/kg et en intra-veineux, n'influence pas l'hypertension réflexe provoquée par l'occlusion bilatérale des carotides, la stimulation du bout central d'un pneumogastrique ou d'un sciatique. Les travaux de Manca, Buffoni, Giotti, qui montrent un certain effet antinicotinique de l'ajmaline, permettent-ils de tirer argument en faveur d'un effet ganglioplégique du produit ? Sachant que l'ajmaline n'agit pas par action périphérique, c'est donc bien par effet cardiaque que l'on peut expliquer son action hypotensive.

Cette étude sur la pression systémique a été complétée par des investigations sur quelques *circulations locales*.

Au niveau du poumon Schmitt et Schmitt font mention

d'une baisse de la *pression pulmonaire moyenne* sous l'action de l'ajmaline.

Plusieurs auteurs se sont consacrés à l'étude des effets de l'ajmaline sur les *coronaires*. Zipf en 1958 parle d'un accroissement de 35 % du débit coronaire après injection de 0,5 gr de substance. Pour Reuter en 1951 ce dernier n'est pas modifié de façon significative. Pour Schmitt et Schmitt l'ajmaline abaisse la résistance vasculaire coronaire. Cela s'expliquerait peut-être par un effet métabolique puisque dans certains cas avec l'ajmaline, la consommation d'oxygène du myocarde augmente.

III. — ACTIONS DIVERSES.

On a parlé d'un pouvoir anti-acétylcholine de l'ajmaline. Cependant, comme les effets de l'excitation périphérique du pneumogastrique ne sont pas modifiés, nous ne retiendrons pas ces travaux.

Quant aux effets secondaires : miction, défécation, tremblement, constatés en 1961 par Gendenshtein et attribués aux fortes doses d'ajmaline (9 mg/kg), ils peuvent, nous semble-t-il, s'interpréter par l'action hypotensive de la drogue.

On interprétera également ainsi, par cet effet hypotenseur, les effets de l'ajmaline sur le rythme et l'amplitude respiratoire.

Il est curieux de constater, connaissant l'action de la réserpine, que nous n'ayons pas trouvé de travaux concernant l'influence éventuelle de l'ajmaline vis-à-vis du système nerveux central. Certains cliniciens ont souligné l'absence de toute action nerveuse centrale. Ce qui laisse supposer que les pharmacodynamistes n'aient pas voulu publier des résultats négatifs.

MECANISME D'ACTION DE L'AJMALINE

L'effet bathmotrope négatif de l'ajmaline et les applications cliniques de cet alcaloïde incitent tout naturellement à le comparer avec la quinidine. Certes, on peut remarquer qu'une propriété capitale de cette dernière n'a pas été retrouvée pour l'ajmaline : l'action vagolytique. La quinidine bloque plus ou moins complètement les effets de l'excitation du bout périphérique des nerfs pneumogastriques. Ces fibres agissent, on le sait, en libérant de l'acétylcholine. Or, il est très vraisemblable que l'acétylcholine joue un rôle dans l'automatisme cardiaque et dans la genèse de la fibrillation. C'est un fait qui avait été déjà évoqué par Winterberg en 1907 ; ce dernier observait dans certains cas une fibrillation auriculaire réversible lors de la stimulation vagale. Depuis, un grand nombre d'arguments vient appuyer cette conception. Il n'entre

pas dans le cadre de ce travail d'insister sur le mécanisme de la fibrillation ; mais, remarquons cependant, que selon Burn, la fibrillation auriculaire ne peut être entretenue qu'en présence d'acétylcholine. D'ailleurs, ce médiateur chimique n'interviendrait que par modification de la perméabilité de la membrane fibrillaire à l'égard du potassium qui permettrait une accélération de la repolarisation de la cellule musculaire. Est-il besoin, en effet, de rappeler que la polarisation positive ou potentiel de repos est attribuée à la tendance qu'ont les ions K^+ à traverser la membrane cellulaire ? Ce potentiel d'action serait provoqué par une soudaine hyperperméabilité pour les ions Na^+ qui pénètrent à l'intérieur de la cellule. Puis ce phénomène s'inverse et la fibre se repolarise. Doit-on repousser une intervention de l'ajmaline dans les processus de transport ionique alors qu'elle ne possède pas d'action anti-cholinergique ?

Il est hors de doute que bien des points rapprochent les effets de l'ajmaline de ceux de la quinidine. C'est ainsi que Reuter en 1961, comparant les deux produits, ne trouve pas de différence d'ordre quantitatif comme qualitatif. Il conclut à une identité d'effet. Kuschinsky et Reuter en 1961 poursuivent une expérimentation électro-physiologique. Ils se basent sur deux critères principaux : d'une part la vitesse de conduction (oreillette isolée de cobaye, préparation ventriculaire de cobaye et de rat) et d'autre part, le gradient d'intensité du potentiel d'action intra-cellulaire évoqué. Ils observent une réduction de la vitesse de conduction, ainsi qu'une diminution de l'amplitude et une augmentation du temps de repolarisation du potentiel d'action. On peut ainsi opposer deux éléments essentiels : la vitesse de conduction et la période réfractaire. C'est surtout sur ce dernier critère que repose l'efficacité d'une substance antifibrillante ; mais il est nécessaire que la vitesse de conduction ne soit pas trop affectée, ce qui aurait pour inconvénient la réalisation de foyers hétérotropes. Ces auteurs concluent qu'il n'existe entre ajmaline et quinidine, avec les méthodes employées, aucune différence, qu'elle soit d'ordre quantitatif ou qualitatif.

Mais comme le remarque Scheler en 1962, il faudrait encore expliquer pourquoi l'ajmaline a ses effets potentialisés par la digitaline alors qu'il n'en est pas de même pour la quinidine.

Pillat et Heistracher complètent cette investigation en étudiant les effets de l'ajmaline sur l'amplitude du potentiel d'action, sur le potentiel diastolique maxima sur la phase de repolarisation et sur le gradient de repolarisation lente. Toutes ces expérimentations ont été réalisées sur des fibres du réseau de Purkinje excisées à partir du cœur de veau âgé de 4 à 6 semaines. Ces expériences ont montré que l'ajmaline

à une concentration de 1×10^{-6} gr par ml entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel d'action, une réduction du quotient d'intensité maxima et du gradient d'augmentation de la dépolarisation lente. Mais le potentiel diastolique maximal demeure inchangé. Or, les mêmes résultats avaient été acquis antérieurement par Weidmann (1955) avec la cocaïne, la quinidine, la procaïnamide et la diphénhydramine. Selon ces auteurs, l'ajmaline abaisserait la conductivité de la membrane à l'égard du sodium. Et c'était à des conclusions identiques que Weidmann était arrivé en ce qui concerne la quinidine. Cependant cette explication ne satisfait pas entièrement Heistracher qui, la même année dans un article très étoffé reprend ce problème dans les *Pflügers Archives*. Le mode d'action de l'ajmaline pourrait consister en une activation partielle du transport du sodium mais peut-être aussi en une obstruction des pores des membranes cellulaires, ou tout au moins en une modification de leur diamètre, rendant ainsi difficile la réalisation de la pénétration du sodium.

Etude expérimentale

A. — INFLUENCE DE L'AJMALINE SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE DU CHIEN NON NARCOSE

Selon la plupart des auteurs l'ajmaline possède un effet chronotrope négatif. Mais il faut remarquer que dans la grande majorité des cas les résultats ont été acquis sur des organes isolés ou des préparations physiologiques telle celle du cœur-poumon. Il semble que seuls Going et Kempe, Schmitt et Schmitt, Gendenshtein et Khazhai aient dans cette recherche employé des animaux entiers. Et encore faut-il noter qu'il s'agissait là de sujet narcosé, soit avec l'uréthane lorsque le cobaye ou la souris était l'animal d'expérience, soit par le chloralose lorsque le chien était utilisé. Aucun essai n'avait été jusqu'alors réalisé sur l'influence de l'ajmaline sur la fréquence cardiaque d'animaux non narcosés. Au cours du travail dont nous relatons ici les résultats, l'animal d'expérience a été le chien non endormi.

I. — LA FRÉQUENCE CARDIAQUE DU CHIEN.

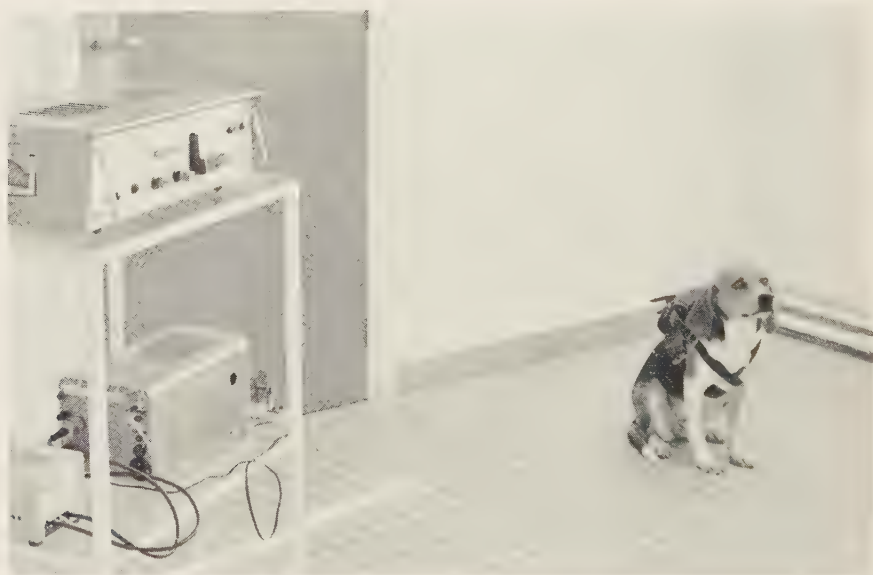
On admet généralement que chez le chien la fréquence cardiaque se situe entre 70 et 110 systoles par minute ; mais en fait, les renseignements que l'on trouve dans la littérature, à ce sujet, sont assez divers. En effet, tout dépend de la façon dont est mesurée ou enregistrée la fréquence cardiaque. Le chien a un rythme particulièrement fluctuant qui s'accélère pour toute « réaction d'éveil ».

La méthode la plus fréquemment employée consiste à fixer le sujet sur une table d'examen, à lui placer des électrodes au niveau des membres et à enregistrer un électrocardiogramme. Il est alors nécessaire qu'un expérimentateur demeure à ses côtés si bien que l'attention du sujet reste fixée. L'idéal est assurément de pouvoir observer le rythme cardiaque à l'insu de l'animal. C'est une telle façon de faire qui a été proposée en 1963 par Duchêne-Marullaz, Talvard et Vacher. C'est la même technique qui a été utilisée au cours des recherches poursuivies sur l'ajmaline. Dans ces conditions la moyenne de la fréquence cardiaque enregistrée à raison d'une fois tous les quarts d'heure pendant 24 heures, se situe entre 48 et 77 systoles par minute. Au cours du sommeil ces valeurs s'abaissent entre 34 et 66 cycles par minute. Ces résultats sont à comparer avec les chiffres donnés par Murphy en 1942, qui entraîne des chiens à rester paisibles, puis compte la fréquence cardiaque à partir du pouls fémoral. Ce travail qui porte sur 24 chiens donne une moyenne de 50 à 56 systoles par minute, avec seulement 42 et 65 comme valeurs extrêmes. Peu différents sont les résultats de Long et de ses collaborateurs (1958) qui eux aussi entraînent longuement les animaux avant

d'enregistrer les électrocardiogrammes. La fréquence moyenne est dans les meilleures conditions, pour cet auteur, de 66 systoles par minute. On le voit donc, la fréquence cardiaque du chien en dehors de toute excitation émotive est sensiblement moins élevée que celle admise généralement.

II. — TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE.

Dans les expériences rapportées ici, on fixe sur le dos d'un chien, au moyen d'un léger harnais en cuir souple un petit émetteur transistorisé dont le poids n'excède pas 100 gr. Le sujet est laissé dans une petite pièce confortable, climatisée, et dans laquelle il trouve à volonté boisson et nourriture. Le récepteur est situé dans une petite pièce voisine. On lui a couplé un programmeur déclenchant automatiquement l'enregistrement électrocardiographique pendant une minute toutes les 15 minutes.



L'ajmaline a été administrée, soit par voie veineuse, soit par voie orale. Dans ce cas l'alcaloïde est mis dans des gélules. Deux doses ont été choisies pour l'injection par voie veineuse 1,5 et 3 mg/kg. Pour l'administration par voie orale les doses étaient de 3,5 mg/kg et 7 mg/kg. Le produit a été donné après une observation de 5 heures ; c'est-à-dire après l'enregistrement de 20 tracés électrocardiographiques. Sept chiens ont servi pour les essais par voie intra-veineuse à la dose de 1,5 mg/kg, cinq chiens à la dose de 3 mg/kg ; quatre chiens respectivement pour chacun des essais par voie orale.

III. — RÉSULTATS.

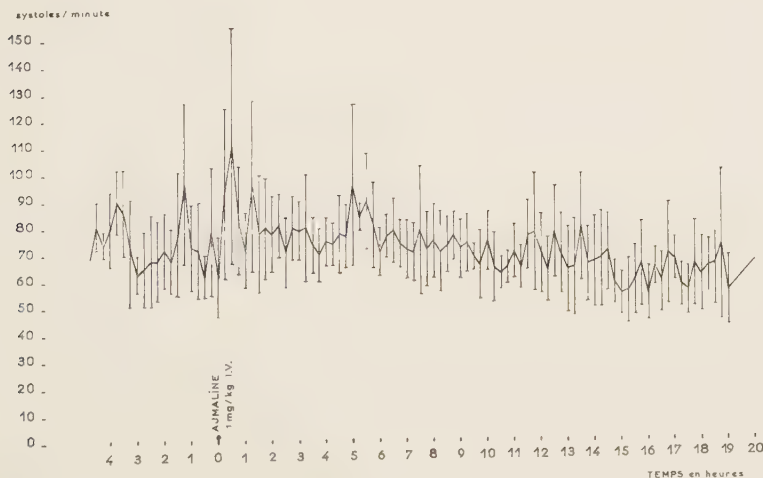
Les résultats sont contenus dans les tableaux et les courbes suivants.

TABEAU A
EFFETS SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE DE L'AJMALINE
EN INTRA VEINEUX A LA DOSE DE 1,5 mg/kg
(Expérience sur 7 chiens)

5 heures avant	2 heures	8 heures	14 heures
69	96 ± 32	71 ± 11	65 ± 18
81 ± 9	78 ± 22	79 ± 24	80 ± 20
74 ± 5	80 ± 19	73 ± 14	65 ± 14
80 ± 14	78 ± 14	75 ± 14	67 ± 17
4 heures avant	3 heures	9 heures	15 heures
90 ± 12	81 ± 12	71 ± 15	68 ± 18
86 ± 16	71 ± 13	73 ± 11	71 ± 15
71 ± 20	81 ± 12	77 ± 9	59 ± 8
63 ± 7	79 ± 11	72 ± 11	54 ± 8
3 heures avant	4 heures	10 heures	16 heures
65 ± 14	80 ± 20	74 ± 11	56 ± 12
68 ± 17	74 ± 10	69 ± 5	60 ± 13
68 ± 15	70 ± 10	66 ± 13	66 ± 16
72 ± 14	75 ± 9	75 ± 11	55 ± 10
2 heures avant	5 heures	11 heures	17 heures
68 ± 12	74 ± 8	65 ± 13	65 ± 7
78 ± 23	78 ± 14	63 ± 6	59 ± 11
97 ± 30	77 ± 12	65 ± 6	70 ± 19
73 ± 13	96 ± 30	71 ± 10	67 ± 8
1 heure avant	6 heures	12 heures	18 heures
72 ± 18	84 ± 5	65 ± 8	58 ± 8
62 ± 8	90 ± 18	77 ± 13	57 ± 9
79 ± 24	81 ± 16	77 ± 22	66 ± 16
62 ± 15	71 ± 9	70 ± 15	62 ± 14
INJECTION	7 heures	13 heures	19 heures
1 heure	77 ± 8	64 ± 12	64 ± 10
94 ± 32	79 ± 12	78 ± 17	66 ± 16
111 ± 44	74 ± 9	70 ± 15	73 ± 28
83 ± 20	72 ± 11	64 ± 16	56 ± 13
72 ± 14			20 heures
			77

FRÉQUENCE CARDIAQUE

Courbe A



TABEAU B
EFFETS SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE DE L'AJMALINE
EN INTRA VEINEUX A LA DOSE DE 3 mg/kg
(Expérience sur 5 chiens)

5 heures avant	2 heures	8 heures	76 ± 12
102 ± 10	97 ± 30	89 ± 15	87 ± 27
74 ± 10	97 ± 22	85 ± 16	15 heures
71 ± 9	90 ± 19	95 ± 12	78 ± 17
63 ± 8	88 ± 16	85 ± 10	74 ± 10
4 heures avant	3 heures	9 heures	70 ± 10
68 ± 12	77 ± 22	78 ± 10	73 ± 6
88 ± 31	89 ± 12	74 ± 9	16 heures
80 ± 8	88 ± 21	77 ± 9	67 ± 9
76 ± 14	82 ± 18	96 ± 21	69 ± 7
3 heures avant	4 heures	10 heures	76 ± 10
78 ± 16	81 ± 18	92 ± 28	73 ± 14
87 ± 25	80 ± 14	79 ± 11	17 heures
76 ± 13	94 ± 23	79 ± 8	64 ± 10
81 ± 15	90 ± 23	76 ± 13	63 ± 8
2 heures avant	5 heures	11 heures	87 ± 37
71 ± 11	83 ± 10	82 ± 8	68 ± 12
73 ± 9	86 ± 16	73 ± 14	18 heures
72 ± 11	92 ± 17	82 ± 14	70 ± 9
72 ± 13	102 ± 27	73 ± 10	71 ± 7
1 heure avant	6 heures	12 heures	62 ± 6
81 ± 21	100 ± 28	67 ± 9	58 ± 6
72 ± 15	94 ± 18	76 ± 16	19 heures
79 ± 17	115 ± 36	78 ± 18	68 ± 9
68 ± 14	102 ± 28	76 ± 17	73 ± 20
INJECTION	7 heures	13 heures	63 ± 5
1 heure	89 ± 18	76 ± 10	79 ± 10
108 ± 38	86 ± 8	72 ± 16	20 heures
119 ± 21	96 ± 25	71 ± 12	87
103 ± 26	82 ± 10	70 ± 10	61
97 ± 30		14 heures	58
		83 ± 24	63
		83 ± 21	

FRÉQUENCE CARDIAQUE

beats/minute

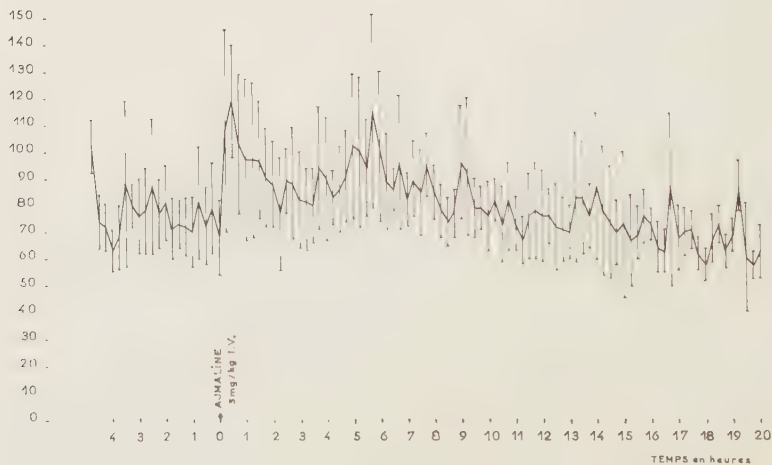


TABLEAU C
EFFETS SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE DE L'AJMALINE
PER OS A LA DOSE DE 3,5 mg/kg
(Expérience sur 4 chiens)

5 heures avant	INGESTION	6 heures	11 heures
85 $\pm$ 20	1 heure	106 $\pm$ 23	92 $\pm$ 8
93 $\pm$ 11	90 $\pm$ 27	93 $\pm$ 9	118 $\pm$ 32
93 $\pm$ 10	96 $\pm$ 7	84 $\pm$ 2	97 $\pm$ 13
86 $\pm$ 17	81 $\pm$ 12	84 $\pm$ 6	86 $\pm$ 9
4 heures avant	83 $\pm$ 10	7 heures	12 heures
89 $\pm$ 6	2 heures	84 $\pm$ 6	94 $\pm$ 15
81 $\pm$ 12	92 $\pm$ 10	97 $\pm$ 12	85 $\pm$ 8
104 $\pm$ 28	96 $\pm$ 6	98 $\pm$ 11	81 $\pm$ 13
93 $\pm$ 16	83 $\pm$ 13	83 $\pm$ 4	86 $\pm$ 8
3 heures avant	94 $\pm$ 13	8 heures	
87 $\pm$ 10	3 heures	92 $\pm$ 16	
89 $\pm$ 15	81 $\pm$ 24	86 $\pm$ 9	
77 $\pm$ 3	87 $\pm$ 9	82 $\pm$ 7	
80 $\pm$ 8	90 $\pm$ 8	90 $\pm$ 7	
2 heures avant	89 $\pm$ 5	9 heures	
79 $\pm$ 7	4 heures	85 $\pm$ 10	
80 $\pm$ 9	112 $\pm$ 10	102 $\pm$ 11	
74 $\pm$ 4	111 $\pm$ 15	89 $\pm$ 12	
74 $\pm$ 9	95 $\pm$ 2	79 $\pm$ 3	
1 heure avant	106 $\pm$ 19	10 heures	
78 $\pm$ 5	5 heures	92 $\pm$ 8	
74 $\pm$ 16	78 $\pm$ 24	97 $\pm$ 18	
83 $\pm$ 11	94 $\pm$ 5	80 $\pm$ 6	
90 $\pm$ 15	87 $\pm$ 6	96 $\pm$ 16	
	91 $\pm$ 11		

FRÉQUENCE CARDIAQUE

Courbe C

systolas/minute

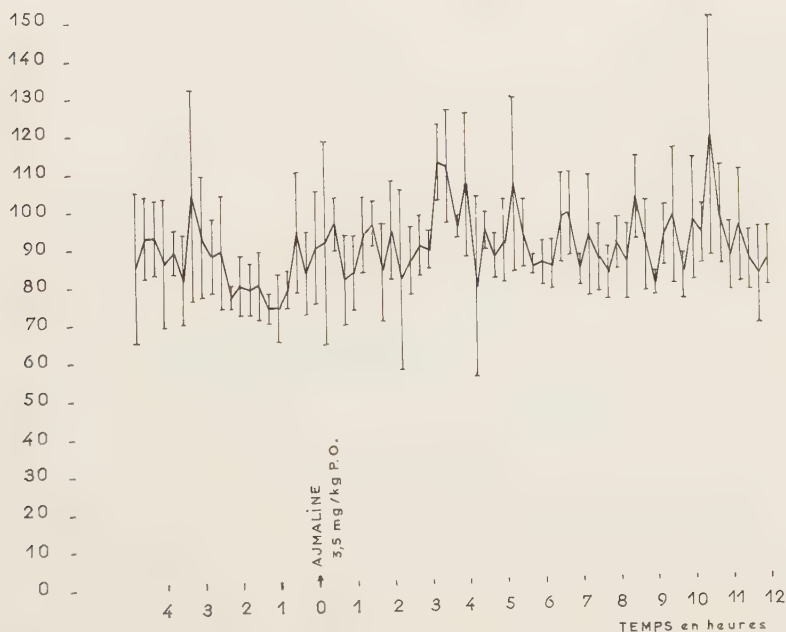


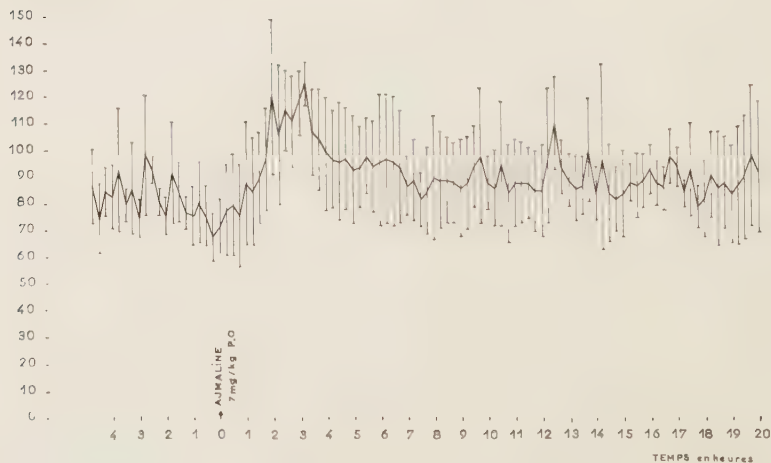
TABLEAU D
EFFETS SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE DE L'AJMALINE
PER OS A LA DOSE DE 7 mg/kg
(Expérience sur 4 chiens)

5 heures avant	2 heures	8 heures	14 heures
87 ± 16	85 ± 20	89 ± 15	86 ± 12
75 ± 13	90 ± 17	82 ± 10	87 ± 11
85 ± 9	97 ± 19	84 ± 16	100 ± 19
83 ± 12	120 ± 29	90 ± 23	84 ± 10
4 heures avant	3 heures	9 heures	15 heures
93 ± 23	106 ± 26	89 ± 18	97 ± 35
81 ± 6	115 ± 15	89 ± 16	84 ± 18
96 ± 17	111 ± 17	88 ± 15	82 ± 12
74 ± 7	117 ± 12	86 ± 18	83 ± 16
3 heures avant	4 heures	10 heures	16 heures
98 ± 23	125 ± 8	88 ± 17	87 ± 7
93 ± 5	107 ± 16	94 ± 15	87 ± 12
81 ± 5	104 ± 19	98 ± 25	89 ± 10
75 ± 7	99 ± 21	88 ± 10	93 ± 9
2 heures avant	5 heures	11 heures	17 heures
92 ± 19	97 ± 18	86 ± 14	88 ± 7
85 ± 11	96 ± 22	95 ± 23	86 ± 8
76 ± 6	97 ± 19	84 ± 18	98 ± 10
76 ± 11	93 ± 20	88 ± 16	94 ± 7
1 heure avant	6 heures	12 heures	18 heures
81 ± 15	94 ± 15	88 ± 15	84 ± 5
76 ± 11	98 ± 14	88 ± 13	93 ± 17
68 ± 9	94 ± 17	85 ± 15	79 ± 8
72 ± 10	95 ± 25	85 ± 17	82 ± 14
INGESTION	7 heures	13 heures	19 heures
1 heure	97 ± 24	98 ± 25	90 ± 16
78 ± 17	96 ± 24	102 ± 17	86 ± 21
81 ± 19	94 ± 21	94 ± 10	88 ± 17
76 ± 19	87 ± 11	88 ± 10	84 ± 18
88 ± 23			20 heures
			87 ± 22
			90 ± 23
			98 ± 26
			92 ± 22

FRÉQUENCE CARDIAQUE

systoles/minute

Courbe D



IV. — DISCUSSION.

Les fréquences cardiaques enregistrées chez ces animaux qui n'avaient pas été habitués véritablement à la légère contrainte que réalisait le port du petit appareil et les deux électrodes plantées sur la peau du thorax sont bien de l'ordre de 70 systoles par minute.

L'injection de 1,5 mg/kg d'ajmaline ne modifie pas sensiblement la fréquence cardiaque. En effet, aussitôt après, comme dans le quart d'heure qui la suit, on relève une discrète tachycardie qui peut bien s'expliquer par la petite douleur et l'émotivité du sujet. Trois quarts d'heure après l'injection la fréquence est en moyenne de 83 plus ou moins 20 systoles par minute ; cela n'est pas une différence significative par rapport aux fréquences observées avant l'administration du produit. Par contre, lorsque la quantité d'ajmaline a été de 3 mg/kg l'augmentation de la fréquence est un petit peu plus marquée et surtout plus durable. Il faut en effet attendre plusieurs heures avant que les chiffres initiaux soient retrouvés. Mais on le constate, cette élévation du rythme cardiaque est modérée, puisque, la valeur moyenne la plus élevée enregistrée est de 119 plus ou moins 21 systoles par minute. Il est donc certain qu'avec des méthodes d'enregistrement différentes de telles variations auraient pu passer inaperçues.

Lorsque l'ajmaline a été donnée par voie orale il ne semble pas non plus que l'on puisse constater de grandes différences. La fréquence cardiaque est légèrement accélérée entre la troisième et la quatrième heure qui suit l'ingestion, mais ces chiffres ne sont pas statistiquement significatifs par rapport aux valeurs témoins. Par contre, il est certain qu'à la dose de 7 mg/kg par voie orale l'ajmaline entraîne une accélération cardiaque. Cette élévation de la fréquence commence progressivement environ 1 heure après l'administration de la gélule contenant l'ajmaline. Cette accélération va être nette entre la deuxième et la quatrième heure, puis le cœur se ralentit progressivement pour revenir en 7 à 8 heures à des chiffres proches des valeurs initiales. Mais là encore la tachycardie enregistrée est très relative, puisque la fréquence moyenne la plus élevée a été de 125 plus ou moins 8 systoles par minute ; ce qui pour certains, nous l'avons vu, est une valeur tout à fait physiologique.

En conclusion, chez le chien non narcosé l'administration d'ajmaline, par voie veineuse à la dose de 1,5 mg et 3 mg/kg, par voie orale à la dose de 3,5 mg et 7 mg/kg, bien loin de réaliser une bradycardie, comme on le remarque sur l'organe isolé ou sur le sujet narcosé, provoque une légère augmentation de la fréquence cardiaque. Cependant, ces modifications ne sont pas très importantes puisque la fréquence la plus élevée est de l'ordre de 140 systoles par

minute ; ce qui pour le chien n'est généralement pas considéré comme un chiffre très élevé, étant donné qu'il peut être obtenu spontanément chez l'animal au repos et en bonne santé sous l'influence d'une légère excitation extérieure.

B. — INFLUENCE DE L'AJMALINE SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE DU CHIEN CHLORALOSE

Au cours des expériences dans lesquelles l'action dromotrope de l'ajmaline a été étudiée, on a enregistré parallèlement la fréquence cardiaque. Mais, intervenaient pour modifier les valeurs de base : le narcotique, l'ouverture du thorax, la respiration artificielle, la mise en place des excitateurs sur l'oreillette et enfin, la pose de la jauge de contrainte sur les ventricules. Nous pouvons faire état de trois résultats acquis chez les chiens dont les stellaires étaient intacts. Chez le premier d'entre eux la fréquence témoin était de 200 systoles par minute. Sous l'influence de 2 mg/kg d'ajmaline ce chiffre s'est abaissé à 170 systoles par minute. Sur le deuxième chien le chiffre initial était de 160 ; il s'est ralenti à 140 sous l'influence de 4 mg/kg d'ajmaline. Enfin dans le troisième cas, pour la même dose d'ajmaline, on est passé de 190 à 155 systoles par minute.

Chez l'animal bi-stellectomisé en début d'expérience, il est possible de faire état de 8 résultats. La quantité d'ajmaline injectée a constamment été de 4 mg/kg. Dans ces conditions et dans tous les cas comme le montre le tableau ci-dessous on a également enregistré un abaissement de la fréquence cardiaque.

INFLUENCE DE L'AJMALINE SUR LA FREQUENCE DU CHIEN NARCOSE

Numéro du chien	Fréquence témoin	Fréquence après ajmaline (4 mg/kg)
8	170	150
9	270	160
14	150	140
19	133	108
15	193	140
17	200	170
26	195	170

Ces résultats sont par conséquent tout à fait en accord avec les observations des autres auteurs, notamment Schmitt et Schmitt. Chez le chien narcosé, l'ajmaline entraîne un abaissement de la fréquence cardiaque constant, parfois

important et vraisemblablement en partie explicable par l'effet bathmotrope négatif de cette drogue. Une démonstration en est apportée par l'exemple du chien N° 9 : chez cet animal, le rythme était de 270 systoles par minute, ce qui est anormalement élevé surtout dans le cas d'un sujet bi-stellectomisé et atropiné. L'ajmaline a réduit à 140 la fréquence, valeur qui elle est tout à fait normale chez un chien dont le cœur a pratiquement été énérvé.

Ces faits soulignent encore, si besoin est, l'importance considérable des conditions expérimentales. Elles nous empêchent, parfois, d'appliquer rigoureusement à l'homme les résultats d'expérimentations réalisées chez l'animal. On a tendance à trop oublier, en effet, les perturbations que peuvent entraîner l'usage des narcotiques et des préparations que l'on fait subir à l'animal.

C. — ACTION DE L'AJMALINE SUR LA FONCTION DROMOTROPE CHEZ LE CHIEN

L'action dromotrope négative est, nous l'avons vu, unanimement reconnue. Les divers auteurs ont surtout envisagé les modifications de l'électrocardiogramme. La méthode qui a été utilisée dans ce travail est sensiblement différente et permet notamment d'examiner avec plus de précision la qualité de cet effet. Cette dernière est inspirée de la technique précédemment décrite par Arnould, Duchêne-Marullaz et leurs collaborateurs.

I. — MÉTHODE D'ÉTUDE.

Chez le chien chloralosé, la trachée est préparée au niveau du cou et mise en rapport avec une pompe à insufflation artificielle. La pression carotidienne est enregistrée à partir d'une des carotides primitives. Le thorax est ouvert par résection de la 4^e côte, à droite. Deux électrodes constituées par deux petits hameçons sont placées sur l'oreillette droite au voisinage du nœud de Keith et Flach. L'excitation est réalisée par un stimulateur « Braun ». Une jauge de contrainte est ensuite cousue sur le ventricule droit et reliée à un dynographe « Beckman ». Un électrocardiogramme est simultanément enregistré à partir d'une dérivation périphérique.

L'expérience se déroulait donc de la façon suivante : l'oreillette était entraînée par stimulations électriques à des fréquences de plus en plus élevées et en procédant par palier, chacun durant un temps suffisant pour que le tracé soit interprétable. De cette façon le rythme ventriculaire s'élevait concurremment à l'augmentation de l'entraînement. Le ventricule suivait coup pour coup la fréquence d'entraînement. A partir d'un certain niveau il se produisait un décrochement ventriculaire. On déterminait ainsi la valeur maxima que

pouvait suivre les ventricules. Il était ainsi possible d'avoir une idée précise des possibilités de perméabilité des voies de conduction auriculo-ventriculaire.

Un tel type d'expérience a été réalisé sur 11 chiens dont le poids variait entre 9 et 21 kg. Sept de ces chiens avaient été bi-stellectomisés au début de l'expérience. Cette intervention supprime le tonus cardio-accélérateur dont l'influence sur la fonction dromotrope est importante, puisque, comme l'ont montré en 1963 Arnould, Duchêne-Marullaz, Boulangé et Schaff, on voit baisser de 28 %, à la suite de cette opération, les possibilités qu'a le ventricule de suivre les stimulations auriculaires.

Il faut remarquer qu'avec la technique employée pour rendre compte de la contraction ventriculaire la jauge de contrainte était susceptible de traduire les effets inotropes du produit étudié.

Au cours de cette expérience les doses d'ajmaline utilisées ont été de 2 et 4 mg/kg.

II. — RÉSULTATS.

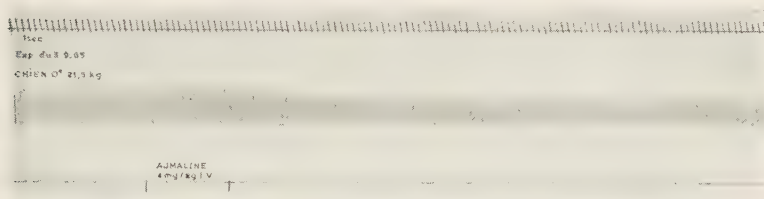
Les résultats obtenus chez l'animal entier sont contenus dans le tableau ci-dessous.

INFLUENCE DE L'AJMALINE SUR LES FONCTIONS INOTROPES ET DROMOTROPES CHEZ LE CHIEN CHLORALOSE

Numéro et poids du chien	Amplitude témoïn (en mm)	Dose d'ajmaline en mg/kg	Amplitude après ajmaline	Fréquence ventriculaire maxima témoin	Fréquence ventriculaire maxima après ajmaline
N° 2 18 kg	29	2 4	24 20	343	300 235
N° 3 18,5 kg	19	2 2	16 16	353	324 308
N° 4 18 kg	16	4	11	324	277
N° 6 12 kg	20	4	14	333	207

Ce tableau montre que l'ajmaline à la dose de 2 mg/kg, lors de 3 injections réalisées sur 2 chiens différents, a réduit la force des contractions ventriculaires de 16 et 17 %. La dose de 4 mg/kg, réalisée trois fois sur 3 chiens différents, a diminué de façon très homogène l'amplitude de la courbe dessi-

née par le dynographe, de 31 %, 31 %, et 30 %. Ainsi se traduit bien une action inotrope négative de l'ajmaline.



La fonction dromotrope est abaissée dans des proportions variant elles aussi suivant la dose injectée. Pour 2 mg/kg la diminution de la fréquence maximum à laquelle peuvent suivre les ventricules est de 13 %, 8 %, 9,5 %, 13 % et 14 %. Il s'agit, on le voit là encore, de résultats qui sont homogènes. Pour 4 mg/kg l'abaissement est de 31 %, 24,5 %, 35 % et 40 %.

Ces expériences ont été alors reprises sur des animaux chez lesquels les ganglions stellaires avaient été préalablement enlevés. Dans tous les cas la quantité d'ajmaline injectée a été de 4 mg/kg. Le tableau suivant résume les résultats observés.

**INFLUENCE DE L'AJMALINE SUR LES FONCTIONS INOTROPES
ET DROMOTROPES CHEZ LE CHIEN CHLORALOSE
ET BISTELLECTOMISE**

Numéro et poids du chien	Amplitude témoin (en mm)	Amplitude après ajmaline	Fréquence ventriculaire maxima témoin	Fréquence ventriculaire maxima après ajmaline
N° 8 18 kg	9	6	286	236
N° 9 12,5 kg	7	4	273	240
N° 14 17 kg	10	6		231 237
N° 15 9 kg	19	12	308	245
N° 17 18 kg	13	10	300	235 255
N° 19 21,5 kg	20	10	308	222
N° 26 14 kg	9	7	312	273

Sous l'influence de l'ajmaline, on observe une réduction de la force des contractions ventriculaires mises en évidence par la jauge de contrainte. Les chiffres de pourcentage de diminution sont tout à fait comparables, pour la même dose de 4 mg/kg, à ceux enregistrés chez l'animal dont l'innervation cardio-accélétratrice était intacte. Cette réduction est en effet de 33 %, 43 %, 40 %, 37 %, 23 %, 50 % et 22 %.

Les fréquences d'entraînement obtenues chez l'animal bi-stellectomisé sont, on le voit dans tous les cas, inférieures à celles qui avaient été observées précédemment chez les animaux dont l'innervation cardio-accélétratrice était intacte. Il apparaît ainsi la confirmation des travaux antérieurement cités. Sous l'influence de l'ajmaline, les pourcentages de réduction de la fréquence ventriculaire, inexistantes chez le chien N° 8, ont été respectivement de 12,5 %, 20 %, 21 %, 28 % et 5 %. Ces pourcentages sont, peut-être, un peu moins importants que ceux enregistrés précédemment, mais il faut considérer que l'on part de fréquences plus basses.

Ainsi donc, on retrouve chez le chien, par cette technique, l'influence de l'ajmaline sur la conduction auriculo-ventriculaire. A 2 mg/kg comme à 4 mg/kg, ces effets sont nets. Cependant, on s'aperçoit que jamais les possibilités d'entraînement auriculaire ne se sont abaissées au-dessous de 207 systoles par minute ; ce qui est un chiffre encore relativement élevé, si l'on considère la valeur de la fréquence cardiaque du chien. Par conséquent, les doses supérieures aux doses thérapeutiques préconisées chez l'homme, ne donnent aucune inquiétude concernant un blocage auriculo-ventriculaire.

Enfin les expérimentateurs ont examiné le problème de savoir si ces influences inotropes et dromotropes négatives de l'ajmaline, absentes chez le chien narcosé, pouvaient être modifiées par un antagoniste tel que l'adrénaline. C'est pourquoi, des perfusions d'adrénaline de 1 gamma/kg minute ont été faites. On a alors observé les variations de la fréquence cardiaque spontanée, les variations des amplitudes ventriculaires et les possibilités de réponse des ventricules à la stimulation auriculaire. Le tableau ci-après résume les renseignements obtenus.

Sous l'influence de l'adrénaline, la fonction inotrope est augmentée dans des proportions qui vont de 14 à 67 % avec une valeur moyenne de l'ordre de 30 %. Par contre, bien que les animaux aient été atropinés, la fréquence spontanée n'a pas sensiblement été augmentée. Quant à la fonction dromotrope, elle a varié dans des proportions toujours sensibles mais variables, bien entendu, suivant le point de départ.

**INFLUENCE DE L'ADRENALINE
SUR LES FONCTIONS DROMOTROPES ET INOTROPES
PREALABLEMENT DEPRIMEES PAR L'AJMALINE**

Numéro et poids du chien	Amplitude témoin (en mm)	Amplitude sous adrénaline (en mm)	Fréquence témoin	Fréquence sous adrénaline	Fréquence ventriculaire maxima témoin	Fréquence ventriculaire maxima sous adrénaline
N° 8 18 kg	6	9 10	160	160 170	277	300 303
N° 9 12,5 kg	6	7 7	155	150	274	277
N° 14 17 kg	7	8 9	150	150 160	194 194	255 259
N° 17 18 kg	11	13 14 15	190	195 200 205	279 282	286 308 293
N° 26 14 kg	8	11 11	194	186 198	293 294	297

L'adrénaline est donc susceptible de combattre les effets inotropes et dromotropes négatifs de l'ajmaline. Mais on est frappé de constater que la force des contractions ventriculaires est augmentée dans de plus fortes proportions que ne le sont les possibilités de conduction auriculo-ventriculaire.

Conclusions

Ainsi donc, deux aspects des propriétés pharmacodynamiques de l'ajmaline ont été abordés au cours de ce travail expérimental.

1. — L'influence de cet alcaloïde sur la fréquence cardiaque a été différente selon qu'il s'est agi d'animaux narcosés ou pas. Dans le premier cas, nos conclusions sont conformes à celles d'autres auteurs : l'ajmaline réduit la fréquence du chien chloralosé. Mais il faut souligner qu'alors l'animal avait subi un certain nombre de préparations et que les valeurs témoins étaient anormalement élevées. Par contre, chez le sujet non narcosé, dont le rythme cardiaque est inscrit par télé-électrocardiographie, c'est au contraire une légère tachycardie qui est observée mais pour des doses relativement élevées hors de proportions avec celles préconisées en thérapeutique humaine.

2. — L'action de l'ajmaline sur la conduction auriculo-ventriculaire a été envisagée au moyen d'une technique originale qui consiste à enregistrer les contractions ventriculaires d'un cœur dont l'oreillette droite est entraînée électriquement à des fréquences de plus en plus élevées.

L'alcaloïde étudié, à la dose de 2 et de 4 mg/kg, réduit de façon nette les possibilités des ventricules à suivre l'entraînement auriculaire. Cet effet dromotrope négatif a pu être corrigé par administration d'adrénaline.

VU :

Le 15 mars 1966.

Le Président de Thèse :

P. DUCHENE-MARULLAZ.

VU :

Le 16 mars 1966.

Le Doyen :

G. MEYNIEL.

Clermont-Ferrand, le 18 mars 1966.

N° 18/66

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur :

E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

- AGNOLETTO A., CONTI M., FOA V., NICHELATTI T. — Modifications électrocardiographiques chez le rat à la suite de strophantine, de calcium, de potassium et des substances à action spécifique sur le myocarde. — *Acta Gerontol.*, 1963, **13**, 3, 194.
- ARNOULD P., DUCHENE-MARULLAZ P., BOULANGE M. et SCHAFF G. — Le tonus dromotrope des nerfs extrinsèques du cœur chez le chien. — *C.R. Soc. Biol.*, 1963, **157**, 1069.
- ARORA R.B. et MADAN B.R. — Ajmaline et Serpentine dans les arythmies cardiaques expérimentales. — *J. Pharmacol. Exptl. Thérap.*, 1956, **117**, 62.
- BARTOLINI A., MANCA P., BUFFONI F. et GIOTTI A. — Teneur en catécholamines des oreillettes de cobaye traitées à l'aide d'agents antifibrillants. — *Arch. Ital. Sci. Pharmacol.*, 1963, **13**, 2, 146.
- BEIN H.J., GROSS F. — *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschg*, 1953, **19**, 277.
- BENTHE H.F. — Action antifibrillante de la quinidine et des substances similaires. — *Arch. Naunyn Schmiedeberg's Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 1959, **229**, 82.
- BHARGAVA K.P., BORINSON H.L. — Effets comparatifs des différents alcaloïdes du *Rauwolfia* sur les réponses vaso-pressives d'origine centrale. — *J. Pharmacol. Exptl. Thérap.*, 1957, **119**, 395.
- BIJLSMA U.G., Van DONGEN K. — Experimentelle Therapie des Flatterns und Flimmerns des Herzens. — *Ergebn. D. physiol.*, 1939, **41**, 1.
- BOYADJIAN N. — Activité comparée de l'hydroquinidine et de l'ajmaline sur la fibrillation auriculaire expérimentale. — *C.R. Soc. Biol.*, 1960, **157**, 925.
- CHATTERJEE M.L. et DE M.S. — Quelques observations sur l'action de l'ajmaline sur l'iléon isolé de cobaye et son interaction avec certains agents spasmogéniques. — *Bull. Calcutta School. Trop. Med.*, 1957, **5**, 173.
- CHATTERJEE M.L. et DE M.S. — Etude pharmacologique de l'ajmaline. — *Bulletin of the Calcutta tropical Medecine*, 1962, **10**, 15.
- CHOPRA R.N., BOSE B.C., GUPTA J.C. et CHOPRA J.C. — Alkaloids of *Rauwolfia Serpentina*: comparative study of their pharmacological action and their role in experimental hypertension. — *Indian J. Med. Res.*, 1942, **30**, 319.
- COLVEZ P., TRIBOUILLOY M., FACQUET J. — L'ajmaline intraveineuse dans le traitement des troubles du rythme. — *Vie Méd.*, 1964, **5**, 791.
- DASGUPTA S.R. et WERNER G. — Inhibition des réflexes vasomoteurs par l'ajmaline. — *India J. Med. Research.*, 1954, **42**, 393.
- DICK H.L.H. et Mc CAWLEY E.L. — Etude clinique et pharmacologique des effets de l'ajmaline au cours de la fibrillation chronique atriale. — *J. Clin. Pharmacol. Therap. U.S.A.*, 1963, **4**, 3, 315.
- DÖRNER J., PIERAU F.K., MIDDELBERG O. — Comparative studies on the heart-damaging effects of quinidine and ajmaline. — *Med. Welt.*, 1964, **1**, 32.
- DUCHENE-MARULLAZ P., TALVARD J. et VACHER J. — Variations nyctémérales de la fréquence cardiaque du chien au repos. — *C.R. Soc. Biol.*, 1963, **157**, 2197.
- GENDENSHTEIN E.I. — Action de l'ajmaline sur l'arythmie auriculaire et ventriculaire chez le chien. — *Bjull. eksper. Biol. Med. S.S.S.R.*, 1961, **51**, 4, 71.

- GENDENSHTEIN E.I. et KHADZHAI I. — Pharmacologie de l'ajmaline, un nouvel anti-arythmique. — *Farmakol. i. Toksikol.*, 1961, **24**, 1, 49.
- GOING H. et KEMPE H.D. — Arythmies expérimentales et matériel végétal (*Rauwolfia Serpentina* khellin, camphor, valérien). — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1956, **107**, 255.
- HARTOG J. — Die Wirkung Von *Rauwolfia* auf das Herz. — *Arch. int. pharmacodyn.*, 1935, **51**, 10.
- HEISTRACHER P. — Recherches électrophysiologiques sur le mécanisme d'action d'un antifibrillant sur la verticalité de la partie ascendante de potentiel d'action des fibres de Purkinje. — *Arch. (Pflügers) ges. Physiol. Dtsch.*, 1964, **279**, 4, 305.
- HEISTRACHER P. et PILLAT B. — Recherches électrophysiologiques sur l'activité d'un dérivé de l'ajmaline sur les fibres de Purkinje isolées du veau. — *Arch. exper. Pathol. Pharmacol. Dtsch.*, 1963, **245**, 1, 72.
- HOCKREIN H. et ZAQQUA Q. — Métabolisme électrolytique myocardique lors de fibrillation et de défibrillation produites par l'ajmaline. — *Med. Welt.*, 1965, **12**, 577.
- INNES I.R., KRAYER O. et WAUD D.R. — Action of *Rauwolfia* alkaloids on the heart rate and on the functional refractory period of atrio-ventricular transmission in the heart-lung preparation of the dog. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 1958, **124**, 324.
- KADATZ R. et ROSSBACH W. — Etude comparée de la quinidine, de l'ajmaline et du bromure de N-propyl-ajmalinium (Na 309). — *Arch. Pathol. Pharmacol. Dtsch.*, 1963, **245**, 1, 71.
- KLEINSORGE H. — L'ajmaline dans les troubles du rythme en particulier dans l'extrasystolie. — *Med. Klin.*, 1959, **54**, 10, 409.
- KLEINSORGE H. — Sur le mécanisme d'action d'un alcaloïde du *Rauwolfia*: l'ajmaline dans l'arythmie. — *Verh. Deutsch Ges. Inn. Med.*, 1959, **65**, 586.
- KLEINSORGE H. et GAIDA P. — Quantité et rapidité de l'élimination de l'ajmaline selon le mode de prescription. — *Arzneimittel Forschung*, 1961, **11**, 12, 1100.
- KLEINSORGE H. et STRAUBING S. — Etude comparative de l'action inotrope de l'ajmaline et de l'amide procainique. — *Klin. Wschr.*, 1960, **38**, 290.
- KUSCHINSKY G. et REUTER H. — Sur le mécanisme d'action de l'ajmaline. — *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 1961, **242**, 17.
- LONG D.M., TRUEX R.C., FRIEDMANN K.R., OLSEN A.K. et PHILLIPS S.J. — *The anatomical Record.*, 1958, **130**, 73.
- MADAN B.R. et SHARMA V.N. — Serpentine et ajmaline sur l'activité ectopique ventriculaire. — *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, 1959, **122**, 323.
- MANCA P., BUFONNI F. et GIOTTI A. — Action sympatholytique de l'ajmaline. — *Boll. Soc. Ital. Sper.*, 1961, **37**, 1424.
- MUKHERJI D., ROBINSON R. et SCHLITTE E. — *Experientia* (Basel), 1949, **5**, 215.
- MURPHY O. — The influence of the accelerator nerves on the basal heart rate of the dog. — *Am. J. Physiol.*, 1942, **137**, 727.
- PAKRASHI S.C. — Structure — action relations — VI influence of stereo chemistry on the pharmacological activities of tertiary indoline and biogenetically related alkaloids. — *Ann. Biochem. Exptl. Med.*, 1961, **21**, 367.
- PETTER A. et SCHLAG G. — Le traitement de l'arythmie cardiaque provoquée par l'adrénaline avec l'ajmaline pendant l'anesthésie avec inhalations de narcotiques halogénés. — *Anaesthesist. Dtsch.*, 1965, **14**, 3, 68.

- PETTER A. et ZIPF K. — Influence de la concentration extracellulaire potassique sur la contractibilité des oreillettes isolées après traitement à l'ajmaline. — Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 1962, **243**, 566.
- PETTER A. et ZIPF K. — Action antifibrillatoire de l'ajmaline, la bromo-ajmaline, la quinidine et la novocaïnamide. — Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 1962, **243**, 519.
- PIERAU et DORNER. — Influence exercée sur les extrasystoles ventriculaires chez le chien par la perfusion continue de quinidine, de novocaïnamide, d'ajmaline et de serpajmaline. — Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. Dtsch., 1963, **245**, 1, 70.
- PILLAT B. et HEISTRACHER P. — Recherches exploratoires électrophysiologiques concernant l'action exercée par l'ajmaline sur le réseau de Purkinje. — Arch. (Naunyn-Schmiedeberg's) exper. Pathol. Pharmacol. Dtsch., 1964, **246**, 5, 375.
- PUECH P., LATOUR H., HERTAULT J. et GROLLEAU R. — L'ajmaline injectable dans les tachycardies paroxystiques et le syndrome de W.P.W. Comparaison avec la procainamide. — Arch. Mal. Cœur Vaisseaux, 1964, **8**, 897.
- RAYMOND-HAMET — Ajmaline-Serpentine et Serpentine. — C.R. Acad. Sciences, 1949, **229**, 1165.
- RAYMOND-HAMET. — Pharmacologie végétale : sur quelques propriétés physiologiques de l'ajmaline pure de Siddiqui. — C.R. Acad. Sciences, 1957, **245**, 2113.
- REUTER H. — Recherches sur l'action inotrope et antifibrillante de l'ajmaline sur la musculature de l'oreillette et du ventricule. — Arch. Pathol. Pharmacol., 1961, **241**, 5, 530.
- SCHELER F. — Etude en expérimentation animale de l'augmentation de la sensibilité à l'égard de l'ajmaline par pré-traitement à la digitaline. — Naunyn Schmiedeberg's Arch. Exptl. Pathol., 1962, **244**, 71.
- SCHMITT H. et SCHMITT H. — Inter-réactions de la 5-hydroxytryptamine et de plusieurs alcaloïdes extraits du Rauwolfia Serpentina. — J. Physiol., 1959, **51**, 879.
- SCHMITT H. et SCHMITT H. — Pharmacologie de l'ajmaline. — Arch. Intern. Pharmacodynamie, 1960, **127**, 1-2, 163.
- SCHMITT H. et SCHMITT H. — Effets de deux alcaloïdes antifibrillants de Rauwolfia serpentina, l'ajmaline et la serpentine sur l'hémodynamique systémique, pulmonaire et coronaire, sur le métabolisme et l'efficacité cardiaques. — Thérapie, 1963, **18**, 6, 1415.
- SIDDIQUI S. et SIDDIQUI R.H. — J. Ind. Chem. Soc., 1931, **8**, 667.
- SIDDIQUI S. et SIDDIQUI R.H. — J. Indian Chem. Soc., 1935, **12**, 371.
- VAN DONGEN K. — Action of some drugs on fibrillation of heart. — Arch. Int. pharmacodyn., 1936, **53**, 80.
- VOLKNER E. — Traitement de la circulation coronarienne carentielle et des troubles du rythme cardiaque par l'ajmaline. — Wien Med. Wschr., 1960, **37**, 770.
- VOLKNER E. et GAIDA P. — L'action cardiaque des dérivés de l'ajmaline chez le lapin, évaluée par les variations du complexe QRS. — Z. Ges. Exptl. Med., 1962, **135**, 350.
- VOLKNER E. et GAIDA P. — Expérimentations animales et études cliniques sur l'effet d'un alcaloïde du Rauwolfia : l'ajmaline. — Z. Ges. Inn. Med., 1964, **19**, suppl., 123.
- WENCKEBACH K.F., WINTERBERG H. — Die unregelmäßige Herz-tätigkeit, Leipzig, Engelmann 1927.
- WINTERBERG H. — Über Herzflimmern und seine Beeinflussung durch Kampher. — Z. exper. Path. u. Ther., 1906, **3**, 182.
- ZIPF K. — Etude pharmacologique de l'ajmaline. — Symposium sur les Rauwolfia. Velden, octobre 1958.

